

IMOGEN EVANS, HAZEL THORNTON,
IAIN CHALMERS OG PAUL GLASZIOU

VIRKER DIN BEHANDLING?

Forord af

Karsten Juhl Jørgensen

Dansk bearbejdning af

Karsten Juhl Jørgensen og Peter C. Gøtzsche,

Det Nordiske Cochrane Center

KARAKTER

VIRKER DIN BEHANDLING?

Virker din behandling?
kan købes som papirbog hos
Forlaget Karakter på
www.forlagetkarakter.com

IMOGEN EVANS, HAZEL THORNTON,
IAIN CHALMERS OG PAUL GLASZIOU

VIRKER DIN BEHANDLING?

Forord af

Karsten Juhl Jørgensen

Dansk bearbejdning af

Karsten Juhl Jørgensen og Peter C. Gøtzsche,
Det Nordiske Cochrane Center

Forlaget Karakter

Virker din behandling?

Copyright © 2011 Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers og Paul Glasziou

Originaltitel:

Testing treatments

– Better research for better healthcare

Published by arrangement with the authors and Pinter & Martin Ltd.

All rights reserved.

Forfatterne har ophavsret til værket jf. the Copyright,
Designs and Patents Act of 1988.

Oversat fra engelsk af Marielle Nielsen Hansen

Dansk udgave © Forlaget Karakter 2018

Layout: Bech Grafisk

1. udgave, 1. oplag 2018

ISBN: 978-87-998858-4-8

Alle rettigheder forbeholdes. Enhver form for gengivelse og kopiering af denne bog med kommercielt formål for øje er ikke tilladt, men det er tilladt frit at dele eller tilpasse indholdet, så længe værket tilskrives forfatterne på vanlig vis og i henhold til gældende dansk lov om ophavsret.

Vi tilegner denne bog til
William Silverman (1917-2004),
der gentagne gange opfordrede os til
at udfordre autoriteterne.

Indhold

Om forfatterne	11
Tak	13
Forord: Karsten Juhl Jørgensen	15
Forord: Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers, Paul Glasziou	20
Indledning	22
Kapitel 1: Nyt – men er det bedre?	29
Hvorfor det er nødvendigt med fair forsøg	29
Uventede skadevirkninger	33
For godt til at være sandt	40
Kapitel 2: Når forventede virkninger udebliver	44
Råd om spædbørns sovestilling	44
Lægemidler mod unormal hjerterytme hos patienter med hjerteanfald	45
Diethylstilbøstrol	46
Hormonbehandling i overgangsalderen	47
Kæmpenatlysolie mod eksem	50
Kapitel 3: Mere er ikke nødvendigvis bedre	53
Intensiv behandling af brystkræft	54
At turde overveje at gøre mindre	62

Kapitel 4: Tidligere er ikke nødvendigvis bedre	64
Erfaringer fra screening for neuroblastom	65
Afvejning af gavnlige og skadelige virkninger	69
Findes der nogen, der er normal?	83
Kapitel 5: Hvordan skal vi håndtere usikkerhed om behandlingseffekter?	85
Dramatisk behandlingseffekt: sjælden og let at spotte	85
Moderat behandlingseffekt: almindelig og sværere at påvise	88
Når læger er uenige	89
At tackle usikkerhed om behandlingseffekter	96
Behandling som led i et veludført forsøg	96
Kapitel 6: Fair test af behandlinger	101
Hvorfor er der brug for fair test?	101
Sammenligneligt eller ej?	107
Kapitel 7: Tag hensyn til tilfældighedernes spil	126
Tilfældigheder og de store tals lov	126
Vurdering af, hvor meget tilfældigheder påvirker en fair test	128
Hvad betyder „signifikant forskel“ mellem to behandlinger?	129
At få tilstrækkeligt mange deltagere i fair forsøg	130
Kapitel 8: Vurdering af al relevant og pålidelig evidens	133
Kan det være nok med ét forsøg?	133
Systematiske oversigter over al relevant og pålidelig evidens	135
Hvad kan der ske, hvis ikke al relevant og pålidelig evidens vurderes?	141
Nye forskningsrapporter bør starte og slutte med systematiske oversigter	145
Kapitel 9: Regulering af kliniske forsøg: en hjælp eller en hindring?	147
Fungerer kontrolorganerne efter hensigten?	150
Information og samtykke	152
Det, som kontrolinstanserne <i>ikke</i> gør	155

Kapitel 10: Forskning – god, dårlig og unødvendig	159
God forskning	159
Dårlig forskning	162
Unødvendig forskning	165
Forvrænget prioritering af forskning	167
Kapitel 11: Relevant og god forskning er alles ansvar	178
Hvordan kan patienterne og offentligheden bidrage til bedre forskning?	178
Hvordan patienterne kan involveres i forskningen	180
Samarbejde lover godt for fremtiden	190
Kapitel 12: Hvordan får vi et bedre sundhedsvæsen?	192
Hvad kan man bruge tankerne i denne bog til?	194
Fælles beslutningstagning – en konsultation for en almindelig lidelse	195
Spørgsmål om at overføre forskningsresultater til praksis	196
Hvad gør vi herfra?	208
Kapitel 13: At forske af de rigtige grunde – en plan for en bedre fremtid	211
Plan for en bedre fremtid	216
Der skal handling til – nu!	220
Kilder	223
Yderligere kilder	238
Liste over hovedpunkter	242
Indeks	243

Om forfatterne

Imogen Evans er læge og underviste i medicin i Canada og Storbritannien, før hun begyndte som medicinsk journalist på *The Lancet*. Fra 1996 til 2005 arbejdede hun for The Medical Research Council i Storbritannien, den sidste tid med forskningsetik, og har repræsenteret den britiske regering i Europarådets biomedicinske forsknings-etiske komité.

Hazel Thornton blev efter en rutinemæssig mammografiundersøgelse spurgt, om hun ville deltage i et klinisk forsøg, men mangelfuld patientinformation fik hende til at sige nej. Til gengæld fik det hende til at gå ind i arbejdet for, at offentligheden engagerer sig i forskning, og at forskningen skal være relevant for patienterne. Dette tema har hun siden skrevet meget om og holdt mange foredrag om.

Iain Chalmers praktiserede som læge i Storbritannien og Palæstina, før han blev forsker og leder af The National Perinatal Epidemiology Unit og derefter det britiske Cochrane Center efter at have taget initiativ til oprettelsen af Cochrane-samarbejdet. Siden 2003 har han ledet The James Lind Initiative, der arbejder for, at vi får bedre forsøg, især gennem medinddragelse af patienterne.

Paul Glasziou er forsker og praktiserende læge på deltid. Han har lagt mærke til, at der er en kløft mellem disse områder, og har derfor fokuseret på at kortlægge og fjerne hindringerne for at benytte god

og etisk forsvarlig forskning i sin daglige kliniske praksis. Fra 2003 til 2010 var han redaktør af BMJ's *Journal of Evidence-Based Medicine* og leder af The Centre for Evidence-Based Medicine i Oxford. Han har skrevet flere bøger om evidensbaseret praksis. Han modtog et medicinsk forskningsstipendium fra The National Health and Medical Research Council i Australien og begyndte ved Bond University i juli 2010.

Tak

For værdifulde kommentarer og andre bidrag vil vi gerne takke følgende personer, som har hjulpet os i arbejdet med denne 2. udgave af *Virker din behandling?*:

Claire Allen, Doug Altman, Patricia Atkinson, Alexandra Barratt, Paul Barrow, Ben Bauer, Michael Baum, Sarah Boseley, Joan Box, Anne Brice, Rebecca Brice, Amanda Burls, Hamish Chalmers, Jan Chalmers, Yao-long Chen, Olivia Clarke, Catrin Comeau, Rhiannon Comeau, Katherine Cowan, John Critchlow, Sally Crowe, Philipp Dahm, Chris Del Mar, Jenny Doust, Mary Dixon-Woods, Ben Djulbegovic, Iain Donaldson, George Ebers, Diana Elbourne, Murray Enkin, Chrissy Erueti, Curt Furberg, Mark Fenton, Lester Firkins, Peter Gøtzsche, Muir Gray, Sally Green, Susan Green, Ben Goldacre, Metin Gülmezoğlu, Andrew Herxheimer, Jini Hetherington, Julian Higgins, Jenny Hirst, Jeremy Howick, Les Irwig, Ray Jobling, Bethan Jones, Karsten Juhl Jørgensen, Bridget Kenner, Debbie Kennett, Gill Lever, Alessandro Liberati, Howard Mann, Tom Marshall, Robert Matthews, Margaret McCartney, Dominic McDonald, Scott Metcalfe, Iain Milne, Martin McKee, Sarah Moore, Daniel Nicolae, Andy Oxman, Kay Pattison, Angela Raffle, June Raine, Jake Ranson, James Read, Kiley Richmond, Ian Roberts, Nick Ross, Peter Rothwell, Karen Sandler, Emily Savage-Smith, Marion Savage-Smith, John Scadding, Lisa Schwartz, Haleema Shakur, Ruth Silverman, Ann Southwell, Pete Spain, Mark Starr, Melissa Sweet, Tilli Tansey, Tom Treasure, Ulrich

Tröhler, Liz Trotman, Liz Wager, Renee Watson, James Watt, Hywel Williams, Norman Williams, Steven Woloshin, Eleanor Woods, og Ke-hu Yang.

Iain Chalmers og Paul Glasziou takker The National Institute for Health Research i Storbritannien for deres støtte. Paul Glasziou ønsker at takke The National Health and Medical Research Council i Australien.

Forord

Principperne for evidensbaseret medicin har vundet stor udbredelse og accept igennem de seneste to årtier. En væsentlig faktor har været oprettelsen af Cochrane-samarbejdet i 1993, som en af forfatterne til denne bog, Iain Chalmers, tog initiativ til. En indsats, som sikrede ham den største hæder, en englænder kan opnå, nemlig at blive slået til ridder af Dronning Elizabeth II. Denne begivenhed omsatte Chalmers hurtigt til et randomiseret forsøg (lodtrækningsforsøg). Han trak lod om, hvilken signatur han satte på sine e-mail til rektorer og andre topfolk i universitetsverdenen: „Iain Chalmers“ eller „Sir Iain Chalmers“. Han undersøgte, om der var statistisk signifikant forskel på, om han fik svar, og hvor lang tid det tog. Det var der ikke.¹ Et på en gang både nedslående og opløftende resultat. Det Nordiske Cochrane Center blev også oprettet i 1993, af Peter Gøtzsche, og det skete på baggrund af den opmærksomhed, hans doktorafhandling havde skabt i kredsen omkring Iain Chalmers.

Heldigvis kan evidensbaseret medicin anvendes til langt vigtigere formål end vurdering af svartider. I deres bedste udgave bruges resultaterne af systematiske gennemgange af den videnskabelige litteratur, med forskningsbaserede standarder for vurderinger af resultaternes pålidelighed, til at træffe afgørelser om, hvad den bedste behandling er for den enkelte patient. I den proces er det afgørende, at evidensen kun udgør det ene „ben“ i afgørelsen. Viden om den konkrete patients sygdom, situation og personlige præferencer, klinisk erfaring og den kliniske sammenhæng skal selvfølgelig inddrages på lige fod med de videnskabelige resultater. Også den danske Sundhedsstyrelse

begyndte omkring 2013 at basere sine nye nationale kliniske retningslinjer på principperne for evidensbaseret medicin og Cochrane-samarbejds metoder. Det er et af de væsentligste fremskridt i retning af bedre og mere ensartet behandling herhjemme i mange år.

Jeg blev selv involveret i Cochrane-samarbejdet i 2003. En forelæsning af Peter Gøtzsche havde vakt min interesse for uvildig, systematisk vurdering af den videnskabelige litteratur. Dengang kunne jeg ikke vide, at jeg 6 år senere ville få brug for det mest ikoniske stykke Cochrane-evidens: metaanalysen, der indgår i vores logo. Jeg skulle være far til et sæt enæggede tvillinger, der ligesom mange andre tvillinger blev født for tidligt. På grund af den ikoniske metaanalyse kunne min kone og jeg trygt sige ja tak til den lungemodnende steroidbehandling inden fødslen. Vi får alle brug for solid evidens, enten til os selv eller til dem, vi holder af. Vi kan bare ikke på forhånd vide hvilken. Historien bag denne metaanalyse er beskrevet i kapitel 8 og 10.

Forhåbentlig vil denne bog være med til at korrigere nogle udbredte, men fejlagtige opfattelser af, hvad evidensbaseret medicin er. For eksempel vil det fremgå af bogen, at patientinddragelse i forskning er af central betydning for evidensbaseret medicin. Evidensbaseret medicin er således ikke en verdensfjern skrivebordsøvelse foretaget i forskernes elfenbenstårn. Dette er en af denne bogs hovedbudskaber. Det er patienterne, det hele bør dreje sig om. For en dag bliver vi alle patienter.

Det vil også fremgå, at evidensbaseret medicin er langt mere end randomiserede forsøg. Andre typer af videnskabelige studier er også vigtige, ligesom klinisk erfaring er en vigtig kilde til viden – det er bare som oftest en mindre pålidelig kilde end lodtrækningsforsøg, når man skal vurdere effekter af behandlinger, særligt når behandlingseffekterne er små. Klinisk erfaring har naturligvis været ophav til et utal af vigtige erkendelser. Men desværre også mange fejltagelser. Det er derfor, at selv tilsyneladende åbenlyse kliniske „sandheder“ ofte skal testes i forsøg. Bogen giver mange eksempler på, at sådanne „sandheder“ har vist sig at være fejltagelser med endog dødelige konsekvenser, selvom de var baseret på et solidt biologisk rationale. Nogle gange er virkelighedens sygdomsmekanismer langt mere komplicerede, end hvad vi med vores nuværende viden kan deducere os frem til.

I det hele taget er det en hovedpointe i evidensbaseret medicin, at patienten og patientens behov er helt centrale. Både når man skal vælge, hvilke behandlinger man skal undersøge, og hvordan man skal måle effekten af dem. Det skal helst være effektmål, der har betydning for patienten, og ikke blot laboratorieværdier. Patientinddragelse er også central, når man skal beslutte, om størrelsen af en påvist gavnlige effekt vil have betydning for en persons liv, eller om den er for lille. Både når man skal drage konklusioner af sine forsøgsresultater; når myndighederne arbejder med retningslinjer; og når behandleren sidder over for patienten.

Patienten er også helt central, når man skal vurdere balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ved en behandling. Som det vil fremgå, har alle behandlinger skadevirkninger. Nogle behandlinger (men desværre ikke alle) har også gavnlige virkninger. Og endelig er der nogle, hvor de gavnlige virkninger er større end de skadelige. Vurderingen af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger er subjektiv og kan ikke afgøres videnskabeligt. Videnskaben kan naturligvis informere valget, men selve afvejningen er afhængig af, hvad der er relevant for patienten selv. Det er meget vigtigt, at sundhedsprofessionelle og sundhedsmyndigheder gør sig klart, at de ikke er bedre kvalificerede til at foretage denne afvejning end den, der skal leve med konsekvenserne. Tværtimod.

Dette er særligt vigtigt, når myndigheder beslutter sig for at indkalde raske mennesker til screeningsundersøgelser. Her er der ikke tale om, at syge mennesker opsøger sundhedsprofessionelle for at få hjælp med et konkret problem. Dette skærper ansvaret for, at myndigheder og sundhedsprofessionelle giver pålidelig og afbalanceret information om både de gavnlige og skadelige virkninger. Dette forhold stiller også skærpede krav, når man overvejer at indføre screeningsprogrammer, som kan virke både intuitivt rigtigt og meget tillokkende, selvom screening kan gøre mere skade end gavn. Da der ligger en stærk implicit anbefaling i, at en myndighed vælger at tilbyde et screeningsprogram, er det af central betydning for at sikre det informerede valg, at det i fx invitationerne gøres klart, at et fravalg kan være det fornuftigste for den enkelte. Og at dette fravalg vil blive fuldt ud accepteret. Det er uacceptabelt direkte at anbefale

deltagelse og at udsende invitationer, hvor der allerede er reserveret tid til screeningsundersøgelsen, som det stadig ses ved visse screeningsprogrammer, også i Danmark.

Det har også stor betydning, hvordan myndigheder og sundhedspersonale omtaler den usikkerhed, der er omkring gavnlige og skadelige virkninger af behandlinger. Denne usikkerhed er virkeligheden for meget af det, der tilbydes, ikke kun når det gælder forebyggelse. Erkendelse og åbenhed omkring denne usikkerhed er ikke en svaghed eller en fejl, men kan måske endda underbygge troværdigheden, og det er også en forudsætning for stadig udvikling af vores viden. Heldigvis er der sket en udvikling i retning af mere patientinddragelse og bedre information, væk fra tidligere tiders paternalistiske tilgang. Men der er stadig meget arbejde at gøre, og man kan stadig møde en utilbørlig arrogance fra medlemmer af mit eget fag. Den kultur må vi til livs.

Bogen kommer også ind på nogle af de strukturer, der skaber problemer for vores vurdering af, hvilke behandlinger der virker. For eksempel er det et problem, at det ofte er medicinalindustrien, der tester deres egne produkter, frem for uvildige forskere. Der er solid evidens for, at der er væsentlig større sandsynlighed for, at studier når frem til positive konklusioner om et lægemiddel, når de finansieres af industrien, sammenlignet med når uvildige forskere tester de samme behandlinger. Dette har Lægemiddelindustriforeningen og Lægemiddelstyrelsen forsøgt at forklare med, at industrien jo har investeret massivt i produktudvikling, og at dette øger sandsynligheden for, at man finder en effekt. Men da der netop er tale om forsøg med samme lægemidler, testet af enten industrien selv eller af uvildige, kan dette ikke være forklaringen. Som det vil fremgå af bogen, er det også uetisk at gennemføre forsøg med mennesker, hvis man allerede ved, at en ny behandling er bedre end den gamle.

Vi har i 20 år haft uvildige sikkerhedstest af biler. Det har bilindustrien overlevet, og det har mange flere mennesker følgelig også gjort i forbindelse med trafikulykker, da de uvildige sikkerhedstest har gjort sikkerhed til et konkurrenceparameter. Medicinalindustrien vil også overleve et krav om uvildige test af deres produkter, og det samme vil mange flere patienter. Faktisk burde ethvert medicinal-

firma med stærke produkter i porteføljen arbejde aktivt for krav om uvildige test, da de forventelige positive resultater vil have uvurderlig markedsføringsværdi.

Selvfølgelig skal der stadig udvikles ny medicin i et tæt samarbejde mellem industri og forskere. De resulterende produkter skal bare testes af andre end dem, der har en økonomisk interesse i resultaterne. Her ville en EU-institution være oplagt og kunne dokumentere EU's værdi over for en skeptisk befolkning. Dette sker naturligvis ikke i morgen, men bør være et mål for vores samfund. Ud over problemet med upålidelige resultater i forsøg finansieret af producenterne giver industriens dominerende rolle et andet problem, som ofte overses. Det medfører en skævvridning af forskningens fokus, således at forskning i medicin får en alt for stor rolle i forhold til forskning i andre typer af behandling. Også selvom denne forskning ville være mere relevant for sundhedsvæsenet og patienterne og ville føre til større forbedringer. De mange økonomiske midler til forskning i nye lægemidler kan også lægge beslag på dygtige forskere, der derfor ikke kommer til at forske i andre, måske vigtigere emner.

Et beslægtet problem er det udbredte reduktionistiske verdensbillede, der skaber et fokus på grundforskning frem for klinisk forskning ud fra tankegangen om, at en dybere forståelse af sygdomsprocesser fører til behandlingsrevolutioner og mere målrettet terapi. Denne optimisme er der ikke ubetinget belæg for. For eksempel har sekventeringen af det menneskelige genom endnu ikke haft betydning for særligt mange mennesker. Der er derfor et enormt behov for offentligt finansieret klinisk forskning, der ikke primært er målrettet projekter, som industrien kan have gavn af. Uvildig klinisk forskning, der afprøver industriens resultater, vil desuden kunne spare samfundet for store summer til uvirksomme eller skadelige behandlinger, hvilket der vil blive givet eksempler på i bogen, også fra Danmark.

Karsten Juhl Jørgensen
Vicedirektør, overlæge, dr.med.
Det Nordiske Cochrane Center, Rigshospitalet
København, juli 2018

Forord

Første udgave af *Virker din behandling?* udkom i 2006 og stillede spørgsmålet: Hvordan kan man sikre sig, at forskning i behandlinger gavner patienterne mest muligt? Dengang var vi tre forfattere: Imogen Evans, læge og tidligere forsker og journalist, Hazel Thornton, patient, uafhængig lægmand og aktiv i kampen for kvalitet inden for forskning og i sundhedsvæsenet, samt Iain Chalmers, læge og forsker. Vi havde alle den erfaring, at forskningen ofte ikke tog fat på dette hovedspørgsmål. Derudover var vi os særdeles bevidste om, at mange behandlinger, både ældre og nyere, ikke var videnskabeligt velbegrundede. Derfor besluttede vi at skrive en bog, som skulle inspirere til en mere kritisk holdning blandt offentligheden til virkningen af behandlinger og fremme dialogen mellem sundhedspersonalet og patienterne.

Vi blev positivt overraskede over den interesse, bogen blev modtaget med – både da den oprindelige trykte udgave kom, og da vi gav gratis adgang til teksten på www.jameslindlibrary.org. Det overraskede os også, at bogen appellerede til både almindelige læsere og fagfolk. Den første udgave af *Virker din behandling?* er blevet brugt som lærebog i mange lande, og på www.testingtreatments.org ligger der er en række oversættelser af bogen, som man kan hente gratis.

Allerede fra starten var tanken, at *Virker din behandling?* skulle være en tekst, der var under udvikling. Der vil altid være en vis tvivl knyttet til virkningen af en behandling, uanset om den er gammel eller ny, og det betyder, at der er behov for omhyggelige forsøg, der

sammenligner behandlingsmetoder. Det er vigtigt at gå tilbage til dokumentationen flere gange og vurdere den kritisk og systematisk, før man går i gang med ny forskning, og også at tolke nye resultater i lyset af opdaterede systematiske forskningsoversigter.

Nu hvor vi giver os i kast med anden udgave af *Virker din behandling?*, er forfatterteamet udvidet med Paul Glasziou. Paul er alment praktiserende læge og forsker og er optaget af, at den daglige praksis som læge skal bygge på videnskabelig forskning af høj kvalitet. Vi har fået ny forlægger, som stod for et genoptryk af førsteudgaven i 2010, og den nye tekst kan også hentes gratis på www.testingtreatments.org.

Selvom de grundlæggende præmisser er de samme, er den oprindelige tekst blevet opdateret og har gennemgået omfattende ændringer. Eksempelvis er beskrivelsen af gavnlige og skadelige virkninger ved screening blevet til et selvstændigt kapitel, 'Tidligere er ikke nødvendigvis bedre' (kapitel 4). Og i 'Regulering af kliniske forsøg: en hjælp eller en hindring?' (kapitel 9) beskriver vi, hvordan en alt for hård kontrol af forskningen kan være en ulempe for patienterne. I det næstsidste kapitel, 'Hvordan får vi et bedre sundhedsvæsen?' (kapitel 12), gennemgår vi, hvordan evidens kan kombineres på en måde, som kan skabe store forandringer for os alle. Vi slutter af med at præsentere en skitse for en bedre fremtid og en handlingsplan (kapitel 13).

Vi håber, at vores bog vil øge forståelsen for, at behandlinger kan og bør testes i fair forsøg, og vi håber, at den kan vise, hvordan vi alle kan bidrage til, at det sker. Dette er ikke en håndbog i, hvilke behandlingsformer der hver især har den bedste virkning. I stedet ønsker vi at fokusere på spørgsmål, som er afgørende for velfunderet forskning, der udføres korrekt. Forskning, hvor man kan skelne gavnlige og skadelige behandlinger fra hinanden, og som er udformet sådan, at den søger svar på problemstillinger, som har betydning for patienter, offentligheden og fagpersoner.

Imogen Evans, Hazel Thornton,
Iain Chalmers, Paul Glasziou

Indledning

„Der findes ingen metode, der kan fortælle os, hvornår vi har fuldstændige observationer af komplekse hændelser i naturen. Karl Popper understregede, at vores kundskab er begrænset, og vores manglende viden uendelig. Inden for medicinen kan vi aldrig være sikre på konsekvenserne af de indgreb, vi foretager, men blot begrænse omfanget af usikkerhed. Den erkendelse er ikke så dystert, som den måske lyder: Påstande, der gang på gang modstår, at der sættes spørgsmålstegn ved dem, er som regel ganske pålidelige. Arbejdshypoteser som disse er byggestenen i det forholdsvis solide fundament, der ligger til grund for vores daglige arbejde med patienterne.“

William A. Silverman: *Where's the evidence?*
Oxford: Oxford University Press, 1998, p. 165.

Moderne medicin har været en stor succes. Det er vanskeligt at forestille sig, hvordan tilværelsen ville have været uden antibiotika. Udviklingen af andre effektive lægemidler har revolutioneret behandlingen af hjerteanfald og højt blodtryk og fuldstændig forandret livet for mange med diabetes. Børnevaccinationer har betydet, at polio og difteri er blevet et svagt minde fra fortiden i de fleste lande, og kunstige led har medført, at utroligt mange mennesker er mindre udsat for smerter og funktionstab. Moderne billeddiagnostiske teknikker som ultralyd, computertomografi (CT) og magnetisk resonansscanning (MR) har gjort det lettere at stille en korrekt diagnose og give den rigtige behandling. Førhen var en kræftdiagnose det samme som

en dødsdom, men i dag lever en del patienter med kræften frem for at dø af den. HIV/AIDS har gradvis ændret sig fra at medføre en hurtig død til at være en kronisk (langvarig) sygdom.

Naturligvis skyldes den forbedrede sundhedstilstand i befolkningen i høj grad indsatsen for at løfte de sociale levevilkår og den generelle sundhedstilstand, eksempelvis adgang til rent drikkevand, bedre hygiejne og bedre boliger. Men selv skeptikerne kan ikke afværdige den store betydning, som det moderne sundhedsvæsen har haft. I løbet af de sidste 50 år har et bedre sundhedsvæsen bidraget meget til at forlænge livet og øge livskvaliteten, især for mennesker med kronisk sygdom.^{1,2}

Men den moderne medicins triumfer kan også betyde, at vi overser mange af de problemer, der stadig eksisterer. Selv i dag træffes mange beslutninger om behandlinger på grundlag af for dårlig dokumentation. Der er stadig for mange behandlinger, som skader patienterne, for mange, som har lille eller ingen dokumenteret effekt, og andre, som er gavnlige, men ikke bruges nok. Hvordan kan dette være, når forsøg om virkningen af behandlinger giver et hav af resultater hvert eneste år? Desværre er det videnskabelige grundlag ofte upålideligt, og desuden tager en stor del af forskningen ikke fat på de spørgsmål, som patienterne har brug for at få svar på.

Problemet skyldes til dels, at behandlingseffekter meget sjældent er overbevisende tydelige eller opsigtsvækkende. Ofte ved man ikke, hvor godt nye behandlingsmetoder fungerer, eller om de ligefrem gør mere skade end gavn. Det vil sige, at det er nødvendigt med omhyggeligt udformede fair forsøg – forsøg, hvor man prøver at reducere påvirkning fra fejlkilder og at tage hensyn til, hvordan tilfældigheder spiller ind (se kapitel 6) – for at få en pålidelig kortlægning af behandlingseffekterne.

Det forhold, at det ikke er muligt at forudsige, hvad der sker, når en person får en bestemt sygdom eller behandling, kaldes somme-tider for Franklins lov efter den amerikanske statsmand Benjamin Franklins berømte udsagn i 1700-tallet om, at intet er sikkert i denne verden, bortset fra døden og skatterne.³

Men det forholder sig nok ikke sådan, at Franklins lov er en naturlig del af tankegangen i et samfund. Det, at tvivl og usikkerhed er

uundgåelig, bliver ikke understreget i tilstrækkelig grad på universitetet, og det samme gælder andre grundlæggende principper, som for eksempel hvordan man skaber et sikkert videnskabeligt grundlag, og hvordan man tolker det, eller hvordan man forstår information om sandsynlighed og risiko. Nogle har udtrykt det sådan: „På studiet lærer man, hvordan kemiske stoffer reagerer i reagensglas, man lærer ligninger, der beskriver bevægelse, og måske noget om fotosyntesen. Men de fleste lærer sandsynligvis ikke noget om død, risiko og statistik eller den videnskab, der vil tage livet af dig eller kurere dig.“⁴ Og selvom videnskabeligt velunderbyggede behandlingsmetoder har reddet utroligt mange menneskeliv, er det meget svært at finde en eneste udstilling på et naturvidenskabeligt museum, som forklarer de vigtigste principper for, hvordan man gennemfører videnskabelige forsøg.

VÆR IKKE SKRÅSIKKER

„Ved at søge kan vi lære og opnå kundskab. Men selve sandheden har intet menneske kendt, for alt er blot et edderkoppespind af gisninger.“

Xenophanes, 6. århundrede f.Kr.

„Jeg er altid sikker på alt, der handler om meninger.“

Søren Brun fra *Radiserne*, 20. århundrede e.Kr.

„At vi begår så mange fejl viser, at evnen til at finde frem til årsager ... stadig er en kunst. Selvom vi har analyseværktøjer, statistiske metoder og retningslinjer og derudover logiske kriterier til vores hjælp, bygger vores konklusioner i sidste ende på skøn.“

Susser M, *Causal thinking in the health sciences*.
Oxford: Oxford University Press, 1983.

Begreberne usikkerhed og risiko er faktisk vigtige. Tag for eksempel det logisk umulige i at „bevise en negation“ – det vil sige at bevise, at noget ikke eksisterer, eller at en behandling ikke har effekt. Dette er ikke bare en filosofisk diskussion, men har også praktiske konsekven-

ser, der kan illustreres med de erfaringer, der blev gjort med kombinationspillen Bendectin (med de aktive ingredienser doxylamin og pyridoxin, eller vitamin B6). Lægemidlet Bendectin (også markedsført som Debendox og Diclectin) blev ofte udskrevet til kvinder for at lindre kvalme tidligt i graviditeten. Så fremkom der påstande om, at Bendectin forårsagede fosterskader, noget, som hurtigt satte gang i en lavine af retssager. På grund af det voldsomme pres tog producenten lægemidlet af markedet i 1983. Derefter blev samtlige videnskabelige forsøg gennemgået flere gange – uden at man kunne fastslå en sammenhæng mellem lægemidlet og fosterskader. Man kunne ikke endegyldigt fastslå, at lægemidlet ikke forårsagede fosterskader, men der fandtes heller ikke *bevis* for det modsatte. Efter Bendectin blev trukket tilbage, er der ironisk nok kun kvalmestillende midler til gravide på markedet, som vi ved betydeligt mindre om i forhold til risikoen for fosterskader.⁵

Forskning kan højst reducere en del usikkerhedsmomenter. Behandlinger kan give skadevirkninger, og de kan også have gavnlige effekter. Velgennemført forskning af høj kvalitet kan angive *sandsynligheden* for, at en behandling vil gøre gavn eller skade, ved at sammenligne den med en anden behandling eller slet ingen behandling. Eftersom der altid foreligger usikkerhed, er det en fordel, hvis man forsøger at undgå fristelsen til at se sort-hvidt på tingene. Og hvis vi tænker spørgsmålene som sandsynligheder, giver det et godt udgangspunkt at handle ud fra.⁶ Folk har brug for at få at vide, hvor sandsynligt det er, at en sygdom får et bestemt udfald – det kan for eksempel være et slagtilfælde hos en person med højt blodtryk. De har brug for at få at vide, hvilke faktorer der påvirker risikoen for at få et slagtilfælde, og sandsynligheden for, at behandlingen kan reducere denne risiko. Med tilstrækkelig pålidelig information kan patienter og sundhedspersonale sammen vurdere gavnlige og skadelige virkninger af en behandling. Derefter kan de ud fra individuelle forhold og patientens præferencer vælge den behandling, hvor sandsynligheden for det bedste resultat er størst.⁷

Vores mål med *Virker din behandling?* er at forbedre kommunikationen og styrke – ikke undergrave – patienternes tillid til sundhedspersonalet. Men det kan kun ske, når patienterne er i stand til at

hjælpe sig selv og lægerne med at vurdere behandlingsmulighederne kritisk.

I kapitel 1 beskriver vi kort, hvorfor det er nødvendigt med fair behandlingsforsøg, og hvordan nogle nye behandlinger har haft uforudsete skadevirkninger. I kapitel 2 beskriver vi, hvordan andre behandlinger ikke gav de resultater, man havde håbet på, og derudover belyser vi det faktum, at mange almindelige behandlinger ikke er evalueret tilstrækkeligt. Kapitel 3 handler om, hvorfor mere intensive behandlingsmetoder ikke altid er at foretrække. I kapitel 4 forklarer vi, hvorfor screening af raske personer for at finde tidlige tegn på sygdom ikke nødvendigvis er gavnligt, men også kan have negative følger. I kapitel 5 fokuserer vi på nogle af de mange usikkerhedsfaktorer, der præger næsten alle aspekter af sundhedsvæsenet, og beskriver, hvordan disse kan håndteres.

Kapitel 6, 7 og 8 giver en del „teknisk“ viden på en ikke-teknisk måde. I kapitel 6 gennemgår vi forudsætningerne for fair behandlingsforsøg og understreger, hvor vigtigt det er at sammenligne æbler med æbler og ikke med pærer. Kapitel 7 handler om, hvorfor det er så vigtigt at tage tilfældighedernes spil med i betragtning. Kapitel 8 handler om, hvorfor det er afgørende med en systematisk vurdering af al tilgængelig og relevant dokumentation.

Kapitel 9 skitserer, hvordan etiske komitéer og andre organisationer kan hindre god forskning i behandlingseffekter, og forklarer, hvordan regulering kan medføre, at patienternes interesser ikke fremmes. Kapitel 10 stiller hovedforskellene på god, dårlig og unødvendig forskning i effekterne af behandlinger op mod hinanden; desuden påpeger vi, hvordan fejlagtige prioriteringer inden for forskning, ofte ud fra kommercielle og akademiske hensyn, fører til, at problemstillinger, som sandsynligvis ville kunne gøre en stor forskel for patienternes tilstand, ikke tages op.

Kapitel 11 konkretiserer, hvad patienter og samfund kan gøre for at sikre bedre behandlingsforsøg. I kapitel 12 ser vi på, hvordan pålidelig dokumentation fra forskning i behandlingseffekter kan føre til bedre behandling for den enkelte patient. I kapitel 13 præsenterer vi vores skitse til en bedre fremtid, og denne skitse munder ud i en handlingsplan.

Hvert kapitel rummer henvisninger til udvalgte kilder, og bagerst i bogen finder du en liste over yderligere kilder. For læsere, der gerne vil dykke endnu længere ned i bogens emner, er The James Lind Library på www.jameslindlibrary.org et godt sted at starte. På www.testingtreatments.org kan du gratis hente denne bog på flere forskellige sprog, og der lægges løbende flere oversættelser af bogen og andet materiale op på denne side.

Vi forfattere går ind for princippet om alles lige ret til virksomme sundhedsydelser, der er tilpasset folks behov. Det forudsætter pålidelig information og behandlingsmetoder, der er underbygget af solide forskningsresultater. Eftersom sundhedsvæsenets ressourcer er begrænsede, skal de bruges effektivt og fordeles retfærdigt, hvis hele befolkningen skal kunne have gavn af de medicinske fremskridt. Det er uansvarligt at bortødsle værdifulde ressourcer på behandlinger, som gør ringe gavn, eller at forspilde chancen for at evaluere behandlinger, som vi ved for lidt om. Det er derfor afgørende, at der gennemføres fair forsøg, for at valget af behandling kan ske på et solidt grundlag.

Vi håber, at du som læser vil tage noget af vores engagement i dette emne med dig og begynde at stille kritiske spørgsmål om behandlinger, og vi håber, at du vil lede efter huller i den medicinske viden og interessere dig for forskningen for at finde svar, som kan gavne både dig selv og andre.

Nyt – men er det bedre?

Hvorfor det er nødvendigt med fair forsøg

Uden fair behandlingsforsøg med et minimum af fejlkilder er der risiko for, at nytteløse eller ligefrem skadelige behandlinger anvendes, fordi det antages, at de har effekt, eller omvendt, at gavnlige behandlinger affærdiges som værdiløse. Alle behandlingsmetoder bør derfor testes videnskabeligt i kontrollerede forsøg, uanset om de bliver betragtet som en del af det traditionelle sundhedsvæsen eller som såkaldt alternativ medicin. Det er ikke nok at have teorier om en behandlings effekt, uanset hvor overbevisende de måske lyder. Der findes behandlingsmetoder, som rent teoretisk burde være gode, men som i videnskabelige forsøg viser sig at være dårlige. Og der findes andre behandlinger, der i teorien antages for at være virkningsløse, men hvor videnskabelige forsøg viser, at de rent faktisk virker.

Vi er tilbøjelige til at mene, at „nyt“ betyder „bedre“ – lidt ligesom i reklamer for forbrugsartikler – men når nye behandlinger testes i fair forsøg, er det lige så sandsynligt, at de viser sig at være dårligere end de behandlinger, der allerede findes. På samme måde tror vi, at når noget har været på markedet længe, må det både være sikkert og effektivt. Men sundhedsområdet er oversvømmet af behandlingsmetoder, der er baseret på vane eller stærke overbevisninger frem for dokumentation; behandlinger, der ofte ikke har nogen gavnlig effekt, eller som i værste fald gør direkte skade.

Der er ikke noget nyt i behovet for fair forsøg. I 1700-tallet brugte James Lind metoden til at sammenligne 6 af datidens metoder til behandling af skørbug, en sygdom, der tog livet af utroligt mange søfolk på lange sejladser. Lind påviste, at appelsiner og citroner, som vi i dag ved indeholder C-vitamin, var en særdeles effektiv behandling.

En historie er en historie

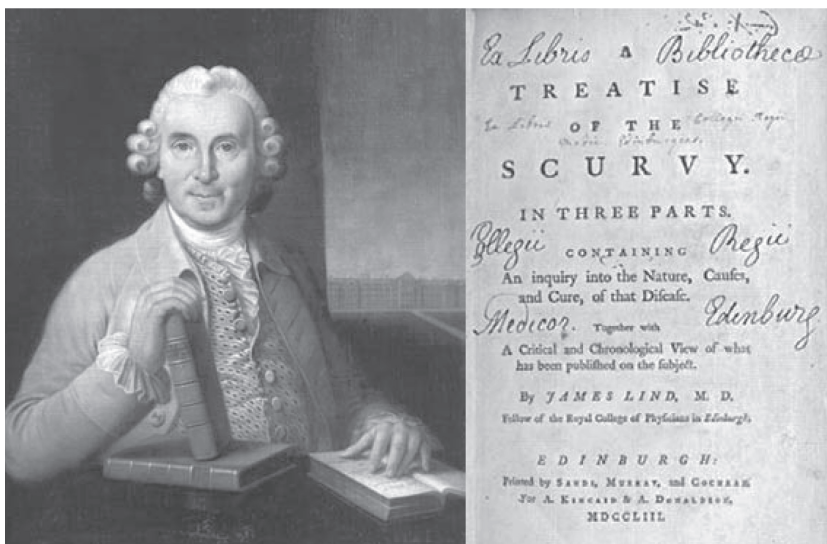
„Vores hjerne er tilsyneladende programmeret til anekdoter, og vi lærer bedst ved hjælp af fængslende historier, men jeg er bestyrtet over, at utroligt mange mennesker, deriblandt mange af mine venner, ikke ser faldgruben i dette. Videnskaben ved, at anekdoter og personlige erfaringer kan være skæbnesvangert vildledende. Videnskaben kræver resultater, som er til at efterprøve og gentage. På den anden side er vores behandlinger kun videnskabelige til en vis grænse. De menneskelige variationer er for store til, at det er muligt at være sikker, når det gælder enkeltpatienter – så ja, der er ofte plads til en stor dosis intuition. Men vi skal være bevidste om, hvor grænsen går, for hvis vi krydser den, sker det på bekostning af videnskaben: Man skyder genvej, og fakta og synspunkter blandes sammen, så det bliver vanskeligt at skelne dem fra hinanden.“

Ross N. (Forord) i Ernst E (red.). *Healing, hype, or harm?*

A critical analysis of complementary or alternative medicine. Exeter: Societas, 2008:vi-vii.

I 1748 var James Lind skibslæge om bord på HMS Salisbury. Han udvalgte 12 søfolk med skørbug i omtrent samme stadie af sygdommen, indkvarterede dem i samme del af skibet og sørgede for, at de fik samme basiskost. Dette var afgørende – det gav lige vilkår (se kapitel 6 og boksen på side 58 i kapitel 3). Derefter gav Lind to og to af søfolkene en af datidens 6 behandlinger mod skørbug – cider, svovlsyre, eddike, havvand, muskat eller to appelsiner og en citron. Frugterne viste sig at give det suverænt bedste resultat. Admiralitetet gav senere ordre til, at der skulle være citronsaft om bord på alle fartøjer. Dette betød, at skørbug var udryddet i den britiske flåde, da man nåede slutningen af 1700-tallet.

Af de behandlinger, som Lind sammenlignede, havde den britiske lægeforening, The Royal College of Physicians, indtil da været



James Lind (1716-1794) var skotsk skibslæge og er her afbildet sammen med de bøger, han skrev. Vi ser også titelsiden på den kendteste bog, hvor han redegør for et kontrolleret forsøg i 1747, der viste, at appelsiner og citroner var mere effektive i behandlingen af skørbug end 5 andre af datidens behandlinger (se www.jameslindlibrary.org).

fortaler for brugen af svovlsyre, mens admiralitetet foretrak eddike. Linds sammenlignende forsøg viste, at begge instanser tog fejl. Overraskende nok sker det ganske ofte, at autoriteter med stor indflydelse tager fejl. Selv i dag skyldes mange alvorlige problemer med behandlinger, at man tillægger holdninger, vaner eller tidligere erfaringer for stor vægt i stedet for resultater fra kontrollerede kliniske forsøg (se nedenfor og kapitel 2).

Når læger og andet sundhedspersonale i dag er uenige om, hvilken behandling der er den bedste mod en sygdom, skyldes det tit usikkerhed om de forskellige behandlings virkninger (se kapitel 5). Ud over læger spiller patienter og offentligheden en vigtig rolle, når det gælder om at sætte fokus på denne usikkerhed. Det er i allerhøjeste grad i både patienternes og sundhedspersonalets interesse, at der gennemføres grundig forskning i behandlinger. Ligesom sundhedspersonalet skal kunne stole på, at deres anbefaling af en behandling er baseret på solid videnskabelig dokumentation, skal patienterne kræve, at det også forholder sig sådan. Hvis offentligheden skal have

tillid til det, som den moderne lægevidenskab har at tilbyde, er det afgørende at opbygge et samarbejde omkring dette mellem læger og offentlighed (se kapitel 11, 12 og 13).

Det sandsynligvis første randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg i verden blev udført i årene 1896-1897 på Blegdamshospitalet (nu Rigshospitalet) i København. Det blev planlagt og udført af Johannes Fibiger (1867-1928). Han modtog i 1927 Nobelprisen for forskning i kræft hos rotter.

„Omkring 1895 var dødeligheden ved difteri betydelig. Behandling med serum havde markante bivirkninger (»serumsyge«), og virkningen på overlevelsen var omstridt. Tidligere undersøgelser var enten baseret på få dødsfald eller på usammenlignelige patientgrupper. Fibiger igangsatte derfor et klinisk forsøg med et stort antal patienter (n = 484) og fordelte dem tilfældigt til en behandlings- og en kontrolgruppe. Patienter, som blev indlagt den ene dag, fik subkutan injektion med serum + standardbehandling, hvorimod patienter, som blev indlagt den følgende dag, alene fik standardbehandling.

Forsøgets hovedformål var at vurdere effekten på overlevelsen. [...] Risikoen for fejlagtige kliniske observationer blev mindsket ved brug af to observatører, og alle beregninger blev gennemset af 'Hr. Sygekasseinspektør T. Sørensen'.

I forsøget blev det påvist, at der forekom 30 dødsfald blandt de 245 patienter i kontrolgruppen (12 %) og 8 dødsfald blandt de 239 patienter i behandlingsgruppen (3 %). Altså en klinisk væsentlig effekt af serum.

Fibiger understregede '... den Upaalidelighed, der i det hele klæber ved de gængse Metoder til Undersøgelse af et nyt Lægemiddels terapeutiske Egenskaber. En sikker Dom kan i mange Tilfælde kun fældes naar et stort Antal tilfældigt valgte Patienter er behandlet med det nye Middel og et lige saa stort Antal tilfældigt valgte Patienter samtidigt er behandlet på sædvanlig Maade.'

Fibigers valg af alternerende behandlingsdage som randomiseringsmetode anbefales dog ikke i dag. Patienter og deres læge kan forudsige

den behandling, de står til at få, og dette kan influere på ønsket om at deltage. Det er dog tvivlsomt, om dette har haft nogen betydning i Fibigers tilfælde. Forsøget kunne muligvis også have været forbedret ved at blinde behandlingen, men da det væsentlige effektmål var mortalitet, er det også tvivlsomt, om det ville have haft nogen betydning.

Alt i alt er forsøget – selv ud fra en nutidig metodologisk standard – detaljeret planlagt, godt udført og præcist rapporteret [2].

Resultatet af forsøget skabte et øget forbrug af serum, og for at dække behovet blev Statens Serum Institut etableret.

Uheldigvis fik Fibigers metodologiske nyskabelse ingen umiddelbar konsekvens for vurderingen af effekten af nye behandlinger. Vigtigheden af randomisering i kliniske forsøg blev først rigtigt anerkendt efter Bradford Hills forsøg med streptomycin ved tuberkulose, som blev publiceret i BMJ i 1948.”

Hróbjartsson A. „Johannes Fibiger og det kontrollerede kliniske forsøg”.
Ugeskr Læger 2007;169:2876.

Uventede skadevirkninger

Thalidomid

Thalidomid er et særligt rystende eksempel på en ny medicinsk behandling, som gjorde mere skade end gavn.¹ Denne sovepille blev lanceret i slutningen af 1950'erne af det tyske lægemiddelfirma Grünenthal som et tilsyneladende sikrere alternativ til barbituraterne, der dengang var de mest udbredte sovemidler. En overdosis af thalidomid førte ikke til koma, hvilket en overdosis af barbiturater gør. Thalidomid blev især anbefalet til gravide, som også fik midlet mod morgenkvalme.

Men i starten af 1960'erne bemærkede børnelæger en kraftig stigning i alvorlige misdannelser af arme og ben hos nyfødte. Denne tidligere sjældne form for misdannelser bestod i, at arme og ben var

ekstremt korte, så det så ud, som om hænder og fødder sad direkte på kroppen. Tyske og australske læger konstaterede en sammenhæng mellem disse misdannelser hos nyfødte og den kendsgerning, at mødrene havde fået thalidomid tidligt i graviditeten.²

En tragisk epidemi af blindhed hos nyfødte

„I tiden lige efter anden verdenskrig blev der lanceret mange nye behandlinger, der skulle give for tidligt fødte børn bedre fremtidsudsigter. I de følgende år blev man smerteligt klar over, at nogle af de nye rutiner havde givet uventede skadevirkninger. Den mest bemærkelsesværdige af disse tragiske erfaringer var ‘epidemien’ af blindhed, såkaldt retrolental fibroplasi, i perioden 1942-1954. Man opdagede, at skaden skyldtes, at man gav ekstra ilt i behandlingen af for tidligt fødte børn. Den 12 år lange kamp for at stoppe epidemien blev en dyrekøbt erfaring, som bekræftede, at alle nye lægemidler og behandlingsmetoder skal igennem en planlagt vurdering, inden de godkendes til almindelig brug.“

Silverman WA. Human experimentation: a guided step into the unknown.
Oxford: Oxford University Press, 1985:vii-viii.

I slutningen af 1961 tog producenten af thalidomid præparatet af markedet. Mange år senere – efter pres fra offentligheden og retssager – fik ofrene erstatning. Det kom frem, at Grünenthal aktivt havde forsøgt at skjule sin viden om skadevirkningerne ved thalidomid, og firmaets advokat argumenterede ved retssagen med, at det ikke er ulovligt at skade et foster, da fostre ikke har personlige rettigheder. Firmaet eller enkeltpersoner blev aldrig dømt, men børnene blev tilkendt en erstatning på 11.000 dollar hver.³ Den menneskelige pris for disse frygtelige misdannelser var enorm, i skarp kontrast til erstatningens størrelse. I de cirka 46 lande, hvor thalidomid var blevet udskrevet på recept (i enkelte lande endda også solgt i håndkøb), var tusinder af spædbørn ramt. Thalidomid-tragedien kom som et kæmpechok for lægerne, lægemiddelindustrien og patienterne og førte til en verdensomspændende gennemgang af processen med at udvikle lægemidler og få dem godkendt.⁴

Vioxx

Nye lægemidler er underlagt en række krav fra myndighederne, men det er desværre ingen garanti for, at lægemidlerne er sikre. Non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) er et godt eksempel på, hvorfor det er så vigtigt at være meget forsigtig, når det handler om lægemidler. NSAID-præparater bruges mod smerter og inflammation, fx ved gigt. Gruppen af traditionelle NSAID-præparater omfatter mange midler, der kan fås i håndkøb, såsom acetylsalicylsyre og ibuprofen. Der er kendte skadevirkninger, deriblandt irritation af mave og tarm, hvilket kan føre til smerter og ubehag, fordøjelsesbesvær og sommetider til mavesår og blødninger. Der var derfor god grund til, at lægemiddelproducenterne prøvede at udvikle et NSAID-præparat, der ikke gav disse komplikationer.

Rofecoxib (bedre kendt som Vioxx) blev lanceret af Merck i 1999 som et angiveligt sikrere alternativ til de ældre præparater på markedet. Det blev hurtigt et udbredt receptpligtigt lægemiddel. Knap 5 år senere tog producenten Vioxx af markedet på grund af den øgede risiko for hjerte-kar-komplikationer, herunder hjerteanfald, slagtilfælde og død. Hvad var der gået galt?

I 1999 blev Vioxx godkendt af FDA (US Food and Drug Administration), der svarer til den danske lægemiddelstyrelse, til lindring af symptomer på slidgigt (osteoartrose), til behandling af akutte smerter hos voksne og til behandling af menstruationssmerter. Det blev senere godkendt til leddegigt (reumatoid arthritis) hos voksne og børn. Under udviklingen af Vioxx opdagede forskerne hos lægemiddelproducenten, at der var en risiko for, at blodets koaguleringssevne blev påvirket, hvilket kunne medføre en øget risiko for blodpropper. Men de små forsøg, der blev indleveret til FDA med henblik på godkendelse af præparatet, drejede sig om at dokumentere Vioxx' smertestillende egenskaber og var ikke udformet til at påvise alvorlige skadevirkninger.⁵

Før godkendelsen fra FDA havde producenten allerede igangsat et stort studie, som i første omgang skulle sammenligne skadevirkninger i mave og tarm med et andet NSAID-præparat, naproxen, hos patienter med leddegigt. Dette forsøg var heller ikke udformet til at påvise skadevirkninger i hjerte-kar-systemet. Derudover blev der

senere rejst spørgsmål om interessekonflikter hos nogle af medlemmerne af studiets data- og sikkerhedsovervågningskomité. Sådanne komitéer har til opgave at føre kontrol med resultaterne undervejs i et forsøg for at afgøre, om der er grund til at standse studiet.

Ikke desto mindre afslørede resultaterne – ud over, at Vioxx forårsagede færre tilfælde af mavesår og blødninger i mave-tarm-kanalen – at der også var en større forekomst af hjerteanfald i Vioxx-gruppen. Da studiet blev offentliggjort i et prestigefyldt medicinsk tidsskrift, *New England Journal of Medicine*, blev det mødt med massiv kritik. En af fejlene var, at resultaterne blev analyseret og præsenteret på en måde, der nedtonede alvoren i risikoen for hjerte-kar-komplikationer. Redaktøren for tidsskriftet påtalte efterfølgende, at forskerne havde tilbageholdt vigtige oplysninger om disse bivirkninger, men redaktørerne havde selv et medansvar for miseren. Resultaterne blev givet til FDA i 2000 og blev i 2001 taget op i FDA's rådgivningskomité. Resultatet blev, at FDA i 2002 ændrede indlægssedlen for Vioxx, så der nu stod, at lægemidlet medførte forøget risiko for hjerteanfald og slagtilfælde.

Merck undersøgte andre mulige anvendelsesområder for Vioxx og startede i 2000 et forsøg for at se, om lægemidlet kunne forebygge polypper i tyk- og endetarm (små godartede udvækster, der kan udvikle sig til kræft). Dette forsøg blev stoppet efter kort tid, fordi de foreløbige resultater viste, at lægemidlet var forbundet med forøget risiko for hjerte-kar-komplikationer, og det medførte, at producenten tog Vioxx af markedet i 2004. I den offentliggjorte rapport i *New England Journal of Medicine* hævdede forfatterne, der enten var ansat hos Merck eller modtog konsulenthonorar derfra, at disse hjerte-kar-komplikationer først fremkom efter 18 måneders brug af Vioxx. Denne påstand byggede på en mangelfuld analyse, som senere blev korrigeret.⁵ Til trods for utallige efterfølgende retssager anlagt af patienter fortsætter Merck med at hævde, at firmaet hele tiden har handlet forsvarligt, fra forsøg før godkendelsen til overvågning af midlets sikkerhed, efter Vioxx kom på markedet. Merck fastholder også fejlagtigt, at det var allerede eksisterende risikofaktorer for hjerte-kar-komplikationer, der lå bag skadevirkningerne, ikke Vioxx, og at der findes videnskabeligt belæg for denne påstand.⁶

Vioxx-skandalen viser, at der et halvt århundrede efter thalidomid stadig ligger en stor opgave i at sikre fair test af behandlingerne; i at sikre, at processen er åben, og at det videnskabelige grundlag er solidt. En gruppe forskere siger det sådan her: „Vores system er afhængigt af, at vi sætter patienternes interesser i første række. Det er afgørende, at forskere, læger, lægemiddelindustrien og tidsskrifterne går sammen for at øge vores viden og forbedre behandlingen af patienterne. Tillid er et afgørende element i dette samarbejde, men det, der er sket her, har gjort det nødvendigt at indføre konkrete systemer for at beskytte patienternes interesser. Den eneste måde, hvorpå der kan komme noget positivt ud af denne ulyksalige hændelse, er ved, at alle involverede parter engagerer sig på ny, og at der indføres disse systemer.“⁵

Avandia

I 2010 skabte endnu et lægemiddel – rosiglitazon (Avandia) – store overskrifter. Det viste sig, at Avandia også havde skadevirkninger på hjerte-kar-systemet. 10 år tidligere var Avandia blevet godkendt som lægemiddel i Europa og USA som en ny behandling af type 2-diabetes. Denne type diabetes skyldes, at kroppen ikke kan producere tilstrækkeligt med insulin, eller at cellerne i kroppen ikke reagerer tilstrækkeligt på insulin. Den er mere almindelig end type 1-diabetes, hvor kroppen slet ikke producerer insulin. Type 2-diabetes, som ofte forbindes med overvægt, kan for det meste behandles ved at ændre kosten kombineret med motion og eventuelt også tabletter i stedet for insulinindsprøjtninger. På langt sigt kan type 2-diabetes blandt andet føre til hjerteanfald og slagtilfælde, og hovedformålet med behandlingen er at mindske risikoen for sådanne komplikationer.

Avandia blev markedsført som et middel med nye egenskaber, der hjalp kroppens egen insulin til at arbejde mere effektivt, og det skulle angiveligt være bedre til at holde et stabilt blodsukterniveau end ældre lægemidler på markedet. Fokus lå på blodsukkeret og ikke på de alvorlige komplikationer, som forårsager stor lidelse og på sigt er livstruende.

Da Avandia blev godkendt, forelå der begrænset dokumentation for, hvor effektivt midlet var, og ingen dokumentation for, om det

påvirkede risikoen for hjerteanfald og slagtilfælde. Myndighederne, der godkendte lægemidlet, anmodede producenten, GlaxoSmithKline, om at gennemføre flere forsøg, men i mellemtiden blev Avandia et meget populært og ofte udskrevet præparat i hele verden. Der begyndte at komme meldinger om hjerte-kar-skadevirkninger, og tallet steg. I 2004 var Verdenssundhedsorganisationen, WHO, så bekymret, at man bad producenten om at gennemgå det videnskabelige grundlag igen. Det gjorde producenten og bekræftede efterfølgende, at der fandtes en øget risiko.⁷

Der gik yderligere 6 år, før lægemiddelmyndighederne gennemgik dokumentationen grundigt og skred til handling. I september 2010 meddelte FDA i USA, at den tilladte brug af Avandia blev begrænset til patienter, der ikke kunne behandles for deres type 2-diabetes med andre præparater, og samme måned kom den europæiske lægemiddelmyndighed EMA (European Medicines Agency) med sin anbefaling om, at Avandia skulle tages af markedet, og at det skulle ske inden for 2 måneder. Begge myndigheder angav den øgede risiko for hjerteanfald og slagtilfælde som årsag til afgørelsen. I mellemtiden afdækkede uafhængige forskere en række forsømte muligheder for at handle tidligere, og som en gruppe læger udtrykte det, var der et grundlæggende behov for, at lægemiddelmyndigheder og læger „begynder at kræve bedre dokumentation, før vi går i gang med massemedicinering af store patientgrupper, som henvender sig til os for at få vejledning og behandling“.⁸

Tamiflu

I kølvandet på frygten for et verdensomspændende udbrud af en særlig farlig influenzatype, svineinfluenza, begyndte sundhedsmyndighederne i vestlige lande i 2009 at opkøbe store lagre influenzamedicin af typen neuraminidasehæmmere, bedre kendt under handelsnavnet Tamiflu. I Storbritannien blev der for eksempel opkøbt for over 5 milliarder kroner af produktet, produceret af den schweiziske medicinalgigant Roche.⁹ Danske myndigheder opkøbte og oplagrede ca. 1 million doser Tamiflu til en samlet pris på 65 millioner kroner alene det år.¹⁰ Fordi medicin udløber, skal lagrene jævnligt udskiftes. Opkøbene blev understøttet af konklusionerne i en systematisk

gennemgang af de publicerede studier fra Cochrane-samarbejdet fra samme år. Desværre viste det sig, at man ikke kunne stole på de publicerede studier. Det skyldtes, at mange studier, herunder det allerstørste, aldrig var blevet publiceret, og at alvorlige skadevirkninger ikke fremgik af de offentliggjorte artikler. Herefter fulgte en lang kamp mellem Roche og Cochrane-forskerne om at få udleveret de upublicerede data, en kamp, der blev støttet af det anerkendte videnskabelige tidsskrift, BMJ. Efter 5 års kamp lykkedes det at få udleveret en hel del data, og konklusionen i det opdaterede Cochrane Review fra 2014 var klar: Der var ikke dækning for det, producenten havde lovet, og effekten af Tamiflu på influenza er sandsynligvis ikke bedre end af almindelig Panodil.¹¹ Først i 2017 fjernede WHO produkterne fra deres „essential medicines list“, hvilket forhåbentlig vil betyde, at vore samfund ikke længere udskifter de dyre lagre.¹²

- 90 % af al lægemiddelforskning i Danmark er privat finansieret.
- Danmark eksporterede medicinske og farmaceutiske produkter for 91,4 milliarder kroner i 2016. Det er dermed den største eksportartikel (14,4 % af al dansk eksport), dobbelt så stor som nummer to (maskiner og industritilbehør).
- Danmark har verdens næststørste lægemiddelindustri målt per indbygger, kun overgået af Schweiz.
- 3.500 danske læger har tilsammen 11.000 tilknytninger til et lægemiddelfirma.
- 90.000 danskere er ansat i lægemiddelindustrien, den højeste andel af befolkningen i verden.

Kilde: Lægemiddelindustriforeningen 2017:

<http://publikationer.lif.dk/Lifpublikationer/Pjecer/laegemiddelindustriens-noegletal/>

Mekaniske hjerteklapper

Det er ikke kun medicin, der kan have uventede alvorlige skadevirkninger. I dag er mekaniske hjerteklapper standardbehandling til patienter med alvorlig hjerteklaplidelse, og der er sket mange forbedringer i årenes løb. Men erfaringerne fra en bestemt type mekanisk

hjerterklap viser, hvordan et forsøg på at forbedre konstruktionen fik katastrofale følger. I starten af 1970'erne blev den såkaldte Björk-Shiley-klap lanceret. De første modeller gav dog en øget tendens til dannelse af blodpropper (trombose), som svækkede funktionen, og man ændrede derfor konstruktionen i slutningen af 1970'erne for at reducere risikoen for blodpropdannelse.

Den nye klap havde en skive, som blev holdt på plads af to metalbøjler. I hele verden indopererede man nu tusindvis af denne nye type klap. Desværre havde modellen en alvorlig fejl: Den ene metalbøjle havde en tendens til at knække. Det førte til en katastrofal fejlfunktion af klappen – ofte med dødelig udgang.

Under gennemprøvningen af klappen før lanceringen opdagede man ved et tilfælde, at bøjlen kunne knække, men man formodede, at det skyldtes fejl i en svejsning, og årsagen blev ikke undersøgt til bunds. Ikke desto mindre accepterede FDA i USA denne forklaring sammen med producentens forsikring om, at den mindske risiko for blodpropdannelse langt opvejede enhver risiko for, at bøjlen kunne knække. Da man ikke længere kunne se bort fra dokumentationen af den katastrofale fejl på hjerterklappen, skred FDA langt om længe ind og tvang hjerterklappen af markedet i 1986, men da havde fejlen allerede kostet hundredvis af patienter livet. Selvom systemerne til produktkontrol på nogle områder er blevet styrket og nu omfatter overvågning af patienter efter lanceringen af et produkt og omfattende patientregistre, er der stadig behov for langt større åbenhed, når nyt medicinsk udstyr introduceres.⁸

For godt til at være sandt

Herceptin

Det er ikke kun kommercielle virksomheder, som højlydt gør opmærksom på alle de gavnlige virkninger ved nye behandlinger og nedtoner skadevirkningerne. Entusiasme fra sundhedspersonale og medier kan også medvirke til, at de positive effekter fremhæves, samtidig med at skadevirkninger overses. Og med skadevirkninger menes også problemer med at stille diagnoser, hvilket sagen om

brystkræftmedicinen trastuzumab (Herceptin) er et eksempel på (se også kapitel 3).

I starten af 2006 førte insisterende krav fra patientforeninger og sundhedspersonale, støttet af lægemiddelindustrien og medierne, til, at det offentligt finansierede britiske sundhedsvæsen godkendte brug af Herceptin til patienter med brystkræft i et tidligt stadie. Presset lykkedes – og Herceptin blev præsenteret som et vidundermiddel (se kapitel 1).

Men på det tidspunkt var Herceptin kun godkendt til behandling af brystkræft med spredning (metastatisk brystkræft) og var ikke tilstrækkeligt testet i forhold til tidlige stadier af brystkræft. Producenten, Roche, havde netop søgt om godkendelse til behandling af en meget lille gruppe kvinder i tidlige stadier af sygdommen – som var testet positive for et protein, der hedder HER2. Men kun 1 ud af 5 brystkræftpatienter har denne genetiske profil. Og de begejstrede, men ukritiske britiske medier fortalte sjældent noget om vanskelighederne og omkostningerne ved at fastslå, om en patient er HER2-positiv, og risikoen for at få stillet en forkert diagnose – og dermed blive behandlet – som en „falsk positiv“. De nævnte heller ikke noget om, at mindst 4 ud af 5 brystkræftpatienter ikke er HER2-positive.^{13,14,15,16}

Først senere samme år gik det britiske National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – der har til opgave at vurdere dokumentationen kritisk og rådgive om behandlinger – ind og anbefalede Herceptin som en behandlingsmulighed for HER2-positive kvinder med brystkræft i et tidligt stadie. Og selv da var det med en alvorlig advarsel. På grund af et stadigt voksende videnskabeligt grundlag for, at Herceptin kunne have skadevirkninger på hjertet, anbefalede NICE, at patientens hjerte skulle undersøges, før præparatet blev udskrevet, og det måtte ikke gives til kvinder med hjerteproblemer, hvad enten det var angina pectoris eller uregelmæssig hjerterytme. NICE mente, at advarslen var nødvendig på baggrund af oplysningerne om skadevirkningerne på kort sigt, hvoraf en del var alvorlige. Det tager lang tid, før man ser visse effekter; det gælder både de gavnlige og de skadelige.¹⁷

I andre lande var der et lignende pres for at få godkendt en bred anvendelse af Herceptin. I New Zealand, for eksempel, krævede

patientforeninger, medierne, lægemiddelfirmaer og politikere, at brystkræftpatienter skulle behandles med Herceptin. New Zealands Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), der har omtrent samme funktion som NICE i Storbritannien, evaluerede dokumentationen for brug af Herceptin i tidlige stadier af brystkræft. På baggrund af denne evaluering besluttede PHARMAC i juni 2007, at brystkræftpatienter i et tidligt stadie kunne behandles med Herceptin i 9 uger i kombination med andre lægemidler mod kræft. Dette 9-ugers forløb var 1 ud af 3 forløb, der derefter blev afprøvet rundt omkring i verden. PHARMAC besluttede også at finansiere en international undersøgelse med det formål at finde den optimale behandlingslængde med Herceptin. I november 2008 besluttede den nyvalgte regering dog at se bort fra PHARMACs evidensbaserede beslutning og bevilgede midler til 12-ugers behandlinger med præparatet.¹⁸

Der er stadig megen usikkerhed knyttet til Herceptin – eksempelvis om hvornår præparatet bør ordineres, hvor længe behandlingen bør vare, om de gavnlige effekter på kort sigt for nogle kvinder opvejer risikoen for langsigtede skadevirkninger, og om midlet udskyder sygdommen eller forhindrer, at den kommer tilbage. Man har også set, at Herceptin givet sammen med andre præparater mod brystkræft som antracyclin og cyklofosamid kan øge risikoen for skadevirkninger på hjertet, estimererne varierer fra cirka 4 % til 27 % af patienterne.¹⁹

Om at blive fanget i en malstrøm

I 2006 oplevede en britisk patient, der selv var læge, hvordan det var at blive fanget i Herceptin-bølgen. Året forinden havde hun fået diagnosen HER2-positiv brystkræft.

„Før jeg blev syg, vidste jeg ikke rigtigt noget om behandling af brystkræft og søgte som så mange patienter viden på nettet. Breast Cancer Care kørte en kampagne for, at Herceptin skulle kunne gives til alle HER2-positive kvinder, og jeg skrev under, fordi jeg ikke – ud fra oplysningerne på hjemmesiden og i medierne – forstod, hvorfor kvinder ik-

ke kunne få denne effektive behandling, når de samme kvinder ville få netop denne behandling, hvis de fik tilbagefald ... Jeg fik følelsen af, at jeg ikke ville overleve kræften, hvis jeg ikke fik denne behandling! Jeg blev også kontaktet af avisen *The Sun*, der stod i spidsen for Herceptin-kampagnen. Avisen var interesseret i min historie, fordi jeg både var læge og 'kræftramt'.

Da jeg var færdig med kemoterapien, diskuterede jeg Herceptin-behandling med min kræftlæge. Han var bekymret for de langsigtede skadevirkninger på hjertet, der var fremkommet i forsøgene, men som ikke fik megen opmærksomhed på nettet eller i medierne, især når man tænkte på, at lægemidlet blev givet til kvinder, der ellers var raske. En mere grundig analyse af '50 % gavnlige effekt', sådan som det var citeret overalt, og som jeg havde bidt mærke i, var i virkeligheden en 4-5 % sandsynlighed for en gavnlige effekt for mig, hvilket svarede til risikoen for at få hjerteproblemer! Jeg valgte derfor at sige nej tak til midlet og er glad for den beslutning, også selvom kræften skulle komme igen.

Denne historie viser, hvordan selv en person med lægefaglig baggrund, og som normalt er rationel, bliver sårbar, når hun får en diagnose, der kan være livstruende ... Meget af informationen omkring brugen af Herceptin i et tidligt stadie af brystkræft blev blæst op af medier og lægemiddelindustrien, med god hjælp fra enkeltsager som min."

Cooper J: Herceptin (rapid response). *BMJ*.

Lagt op d. 29. november 2006 på www.bmj.com.

HOVEDPUNKTER

- ✓ Det er nødvendigt at teste nye behandlinger, for de kan lige så godt være dårligere som bedre end de eksisterende.
- ✓ Forsøg, der er fejlbehæftede, kan medføre lidelse og død.
- ✓ At et lægemiddel er godkendt, er ikke en garanti for, at det er sikkert, eller at det virker.
- ✓ Det tager ofte tid, før skadevirkningerne viser sig.
- ✓ Gavnlige behandlingseffekter får ofte stor opmærksomhed, mens skadevirkninger nedtones.

Når forventede virkninger udebliver

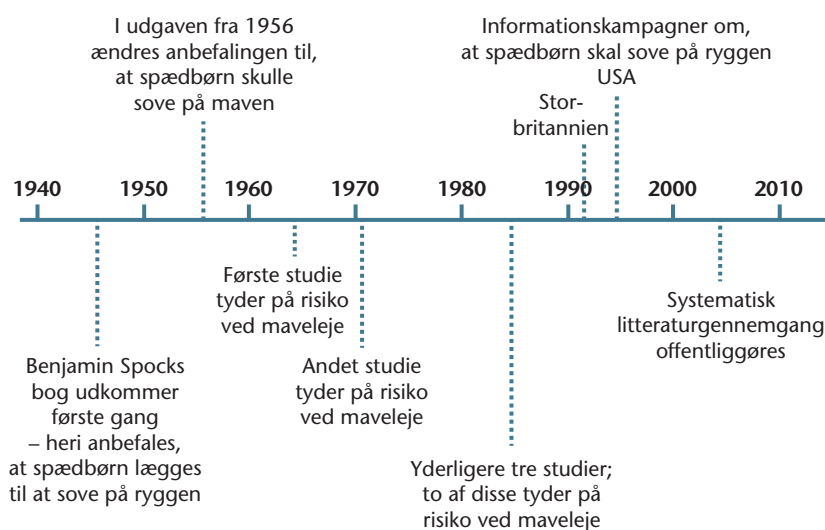
Nogle behandlingsmetoder bliver brugt i lang tid, før man opdager, at de faktisk gør mere skade end gavn. Og forventede virkninger kan udeblive. I dette kapitel ser vi på, hvordan det kan ske.

Råd om spædbørns sovestilling

Det er ikke kun lægemidler, der kan være skadelige – rådgivning kan også være dødsensfarlig. Mange har hørt om den amerikanske børnelæge Benjamin Spock, som skrev bestselleren *Bogen om barnet – sund fornuft i pleje og opdragelse*. I årtier var den en „bibel“ for fagfolk og forældre, især i USA og Storbritannien. Men et af hans velmente råd viste sig at være en stor fejltagelse. Med en tilsyneladende uangribelig logik og med en stor portion autoritet anbefalede han i udgaven fra 1956 og frem til slutningen af 1970'erne, at det var bedst at forsøge at vænne barnet til at sove på maven så tidligt som muligt. Hans argument var: „Der er to ulemper ved, at barnet sover på ryggen. Hvis barnet kaster op, er der større risiko for, at det kvæles i opkastet. Der er også en tendens til, at barnet sover med hovedet til den ene side ... dette kan føre til, at kraniet bliver skævt ... jeg mener, det er at foretrække, at barnet vænnes til at sove på maven fra begyndelsen.“

På sygehusene blev det almindelig praksis at lægge spædbørn på maven, og denne praksis blev pligtskyldigt efterlevet af millioner af forældre, når de kom hjem med den lille. Men nu ved vi, at denne

praksis, som aldrig var blevet grundigt undersøgt, før den blev anbefalet, førte til, at titusinder af spædbørn led vuggedøden – tragedier, der kunne være undgået.¹ Det er naturligvis ikke sådan, at alle tilfælde af vuggedød kan tilskrives dette fatale råd, men der skete et drastisk fald i antallet af disse dødsfald, da man gik bort fra denne praksis og i stedet anbefalede, at spædbørn blev lagt på ryggen, når de skulle sove. Da der i 1980'erne fremkom klar dokumentation for den skadelige effekt af at lægge spædbørn til at sove på maven, begyndte læger og medier at advare mod denne sovestilling. Budskabet blev senere understreget i store kampagner.



Figur 1. Hvordan anbefalingen om spædbørns sovestilling har ændret sig med tiden.

Lægemedler mod unormal hjerterytme hos patienter med hjerteanfald

Ved første øjekast kan Benjamin Spocks råd have virket logisk, men det var baseret på en teori, som ikke var gennemprøvet. Det er ikke svært at finde andre eksempler på, hvor farligt dette kan være. Efter et hjerteanfald får nogle mennesker en uregelmæssig hjerterytme (arytmi), og de har en større risiko for at dø end de, der ikke får arytmi. Der findes lægemidler, som reducerer arytmier, og det virker logisk, at

disse medikamenter også reducerer risikoen for at dø efter et hjerteanfald. Men i virkeligheden har de præcis den modsatte virkning – EKG-kurven ser ganske vist pænere ud, men færre overlever. Lægemidlerne var blevet testet i kliniske forsøg, men man havde kun undersøgt, om hjerterytmen blev normal. Da man i 1983 gennemgik den samlede dokumentation fra forskellige forsøg i en systematisk oversigt, var der ingen tegn på, at disse lægemidler mindskede dødeligheden.²

Alligevel fortsatte man med at bruge medikamenterne – som fortsat tog livet af folk – i næsten 10 år. Det anslås, at midlerne har forårsaget titusinder af dødsfald hvert eneste år alene i USA, da brugen af dem var allermest udbredt i slutningen af 1980'erne. De kostede flere amerikanere livet hvert år end antallet af faldne i kamp under hele Vietnamkrigen.³ Senere viste det sig, at det var kommercielle hensyn, der gjorde, at forsøgsresultater, der pegede på, at midlerne kunne være dødelige, ikke blev offentliggjort (se kapitel 8).⁴

Diethylstilbøstrol

Engang var læger i tvivl om, om gravide kvinder, der tidligere havde oplevet spontan abort eller fået dødfødte børn, skulle behandles med det syntetiske østrogen diethylstilbøstrol (DES) ved nye graviditeter. Nogle læger udskrev det, andre gjorde ikke. DES blev populært i starten af 1950'erne, fordi man troede, at det hjalp på en funktionsfejl i moderkagen, som man formodede var årsag til problemet. De læger, der udskrev midlet, baserede det på beretninger om kvinder, der tidligere havde haft problemer, men havde fået et normalt barn efter behandling med DES.

Et eksempel var en britisk fødselslæge, der blev opsøgt af en kvinde, der to gange havde fået dødfødte børn. Han ordinerede midlet til hende tidligt i graviditeten, og hun fødte et levende barn. Lægen antog, at kvindens „naturlige“ evne til at gennemføre en graviditet var blevet bedre, og ordinerede derfor ikke medikamentet under hendes fjerde graviditet. Fostret døde i livmoderen som følge af såkaldt placentainsufficiens, hvor moderkagen ikke fungerer optimalt. Under kvindens femte og sjette graviditet var lægen og kvinden ikke i tvivl om, at hun igen skulle tage DES, og begge graviditeter resulterede

i to levendefødte børn. Både lægen og kvinden var nu overbeviste om, at DES virkede. Desværre kunne denne konklusion, som jo kun byggede på én enkelt kvinde, ikke bekræftes i fair forsøg. I samme periode, hvor kvinden blev behandlet, blev der faktisk gennemført gode forsøg, men de kunne ikke vise, at DES havde en gavnlig effekt.⁵

Der var således ikke noget videnskabeligt grundlag for at antage, at DES kunne forhindre dødfødsler, men historien om DES slutter ikke her. 20 år senere begyndte skadevirkningerne at vise sig. Moren til en ung kvinde med en sjælden kræfttype i skeden gjorde en meget vigtig iagttagelse. Moren havde fået ordineret DES under graviditeten, og hun spurgte, om datterens kræft måske kunne være forårsaget af medicinen.⁶ Denne gang var observationen rigtig, og pointen er, at sammenhængen senere blev bevist at være rigtig. Utallige undersøgelser har påvist en række alvorlige skadevirkninger hos både mænd og kvinder, hvis mødre fik DES under graviditeten. Disse skadevirkninger bestod ikke kun af en øget forekomst af sjældne kræfttyper, men også af andre problemer med forplantningsorganerne.

Da det blev officielt vedtaget, at DES ikke skulle anvendes under graviditeten, havde flere millioner kvinder allerede fået præparatet. I dag kan vi konstatere, at hvis lægerne havde baseret deres valg på den mest troværdige forskning om DES i 1950'erne, ville færre læger have ordineret det, eftersom det aldrig blev dokumenteret, at DES forebyggede aborter og dødfødsler. Tragisk nok så man altså i vid udstrækning gennem fingrene med denne manglende videnskabelige dokumentation for en gavnlig behandlingseffekt.⁷

Hormonbehandling i overgangsalderen

For kvinder i overgangsalderen er behandling med kvindelige kønshormoner effektiv mod de hedeture, som mange generes af, og der er et vist belæg for, at behandlingen også kan forbygge knogleskørhed (osteoporose). Med tiden blev hormonbehandlinger tilskrevet flere og flere gavnlige virkninger, deriblandt at det skulle modvirke hjerteanfald og slagtilfælde. Igen virker det besnærende logisk, at når kvinder generelt har lavere risiko for hjerteanfald og slagtilfælde end mænd, kan det hænge sammen med, at de også har

langt højere niveauer af kvindeligt kønshormon. På grund af disse og andre påståede virkninger begyndte millioner af kvinder i samråd med deres læge at tage hormoner i længere perioder. Men den videnskabelige dokumentation for disse påstande var ikke overbevisende.

Lad os for eksempel se på hjerteanfald. I over 20 år fik kvinder at vide, at hormonbehandlinger ville mindske risikoen for denne alvorlige tilstand, men denne opfattelse var baseret på fejlbehæftede forsøg (se kapitel 1 og kapitel 6). I 1997 kom der så en melding om, at rådgivningen kunne være forkert, og forskere i Finland og Storbritannien gennemgik systematisk resultaterne af veludførte forsøg.⁸ De fandt ud af, at hormonbehandling øger risikoen for hjertesygdom frem for at forebygge hjertesygdom. Adskillige fremtrædende forskere afviste denne konklusion, men resultatet er nu bekræftet af 2 store veludførte forsøg. Hvis effekten af hormonbehandling var blevet vurderet korrekt, da behandlingen blev lanceret, ville kvinderne ikke være blevet fejlinformeret, og mange ville have undgået at dø af behandlingen. I dag ved vi også, at hormonbehandling øger risikoen for slagtilfælde og brystkræft.⁹

Generelt betragtes hormonbehandling stadig som en god behandling til kvinder med symptomer på at være i overgangsalderen,¹⁰ men man tilstræber at behandle i relativt kort tid. Det er tragisk, at behandlingen blev markedsført så intensivt, som den gjorde. Både med løfter om forebyggelse af hjerteanfald og slagtilfælde, og også af brystkræft, selvom behandlingen sandsynligvis øger risikoen. Selvom den øgede risiko for at blive ramt af disse alvorlige sygdomme er beskeden, er mange kvinder blevet ofre, fordi hormonbehandlingerne er blevet brugt i så stort et omfang.

Ikke så underligt, at hun blev forvirret

En kvinde, der havde fået fjernet livmoderen, skrev i januar 2004 dette brev til det lægevidenskabelige tidsskrift *The Lancet*:

I 1986 fik jeg fjernet livmoderen på grund af godartede svulster (fibromer). Kirurgen fjernede også æggestokkene og opdagede, at

jeg havde endometriose. Da jeg kun var 45 år og ville være gået direkte i overgangsalderen, blev jeg sat i hormonbehandling. Det første år tog jeg konjugeret østrogen (Premarin), men fra 1988 til 2001 fik jeg østrogenimplantat hver 6. måned hos den læge, der udførte operationen. Hver gang jeg fik implantatet, kom jeg altid lidt i tvivl om behandlingen, fordi jeg ikke rigtigt syntes, at jeg havde kontrol over situationen, og fordi jeg efter en del år begyndte at lide af hyppig hovedpine. Ellers havde jeg det godt nok.

Lægen forsikrede mig imidlertid om, at der var utroligt mange fordele ved østrogenbehandlingen, og at den passede til mig, hvilket jeg accepterede. Efterhånden som tiden gik, hørte man stadig oftere om fordelene ved hormonbehandling. Det var ikke længe, kun det kosmetiske middel, som det syntes at være blevet brugt som indtil da. Nu var det også godt for hjertet, mod knogleskørhed og forebyggede i en vis grad slagtilfælde. Hver gang jeg var hos lægen, virkede det, som om han havde ny dokumentation for fordelene ved at tage hormonbehandling.

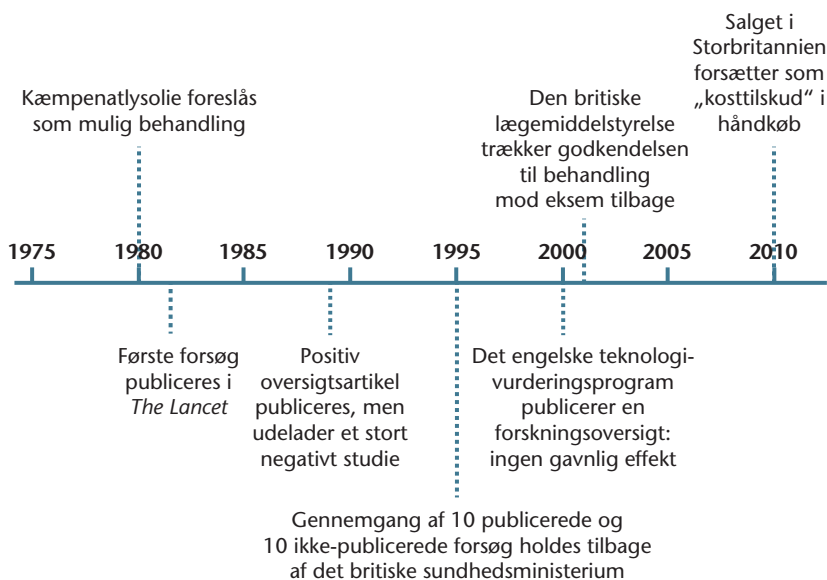
Da lægen gik på pension i 2001, opsøgte jeg en sygehuslæge og fik noget af et chok. Han fortalte mig det stik modsatte af, hvad min læge havde sagt, nemlig at det ville være klogt at stoppe hormonbehandlingen, fordi den medførte en øget risiko for hjertesygdom, slagtilfælde og brystkræft og endda også kunne være årsagen til min hovedpine. Jeg fik ét nyt implantat mere og fortsatte så med Premarin et kort stykke tid, men har nu ikke brugt hormoner i 8 måneder. Den nye læge sagde, at jeg selv bestemte, om jeg ville fortsætte med dem eller ej. Det var temmelig forvirrende ...

Jeg forstår ikke, hvordan hormonbehandling med alle de fantastiske egenskaber pludselig kan være det stik modsatte. Hvordan skal et almindeligt menneske som jeg kunne tage sådan en beslutning? Jeg har brugt timevis på at spekulere over, om jeg skulle være fortsat med hormonbehandlingen eller ej, fordi jeg endnu ikke har fået nogen videre bivirkninger. Jeg er utroligt forvirret, og jeg er sikker på, at andre kvinder har det på samme måde.

Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy.
The Lancet 2004;363:332.

Kæmpenatlysolie mod eksem

En behandling, der ikke er gennemtestet, koster ikke nødvendigvis liv eller gør skade, men kan være penge ud ad vinduet. Eksem er en plagsom hudlidelse, der giver skæmmende og kløende udslæt, og som rammer både børn og voksne. Steroidsalve hjælper på symptomerne, men har betydelige skadevirkninger, såsom at huden bliver tyndere efter nogen tids brug. I starten af 1980'erne dukkede et muligt alternativ med få skadevirkninger op, nemlig kæmpenatlysolie, som er et naturligt planteolieekstrakt.¹¹ Kæmpenatlysolie indeholder den essentielle fedtsyre gammalinolensyre (GLA), og der var plausible grunde til at tro, at behandlingen kunne hjælpe. Hjulkroneolie, også kendt som boragoolie, indeholder endnu mere GLA, og den blev også anbefalet mod eksem.



Figur 2. Tidslinje for dokumentation om og anvendelse af kæmpenatlysolie mod eksem.

GLA blev betragtet som ufarligt, men virkede olien? Utallige forsøg blev gennemført for at finde ud af det, men de gav modstridende resultater. Og den offentliggjorte dokumentation var præget af forsøg, der var finansieret af producenterne af GLA-produkterne. I 1995 bad det britiske sundhedsministerium en række forskere uden

tilknytning til producenterne om at gennemgå 20 publicerede og ikke-publicerede forsøg. Der blev ikke fundet nogen gavnlig effekt. Sundhedsministeriet offentliggjorde ikke rapporten, da producenterne af GLA-midlerne modsatte sig det. Men 5 år senere viste en anden systematisk oversigt over både kæmpenatlysolie og boragoolie foretaget af de samme forskere – og som denne gang blev publiceret – at der i de største og mest omfattende forsøg ikke var belæg for, at behandlingen virkede.¹²

Der var dog én sten, der ikke var blevet vendt: Måske virkede GLA kun i høje doser? I 2003 blev denne påstand dog også modbevist i en veludført test.¹³ Da disse resultater blev publiceret, havde den britiske levnedsmiddelstyrelse netop trukket godkendelsen af to førende kæmpenatlyspræparater tilbage i oktober 2002, fordi det ikke var dokumenteret, at de virkede.

Eftersom der ikke blev sat spørgsmålstegn ved, om kæmpenatlysolie var ufarligt, sælges den stadig som „kosttilskud“ mod en række lidelser. Når det gælder brugen af olien mod eksem, bliver anprisninger af oliens virkning mod eksem pakket ind i vage vendinger som, at „personer med eksem kan opleve lindring“, at den „kan lindre“ og „har visse medicinske egenskaber, som kan virke betændelseshæmmende ved eksempelvist eksem“.

Også i Danmark accepterer myndighederne markedsføring af dokumenteret virkningsløse præparater

„Nogle af reklamerne for ikke-receptpligtig medicin og kosttilskud kan være temmelig bizarre. Ikke fordi de byder på gensyn med forne tiders kendisser, som for eksempel Erik Brandt eller Bent Burg. Men fordi teksten kan være provokerende vildledende, når man kender den videnskabelige litteratur. Man behøver dog hverken kendskab til litteraturen eller videnskabelig træning for at bedømme lødigheden af følgende udsagn fra en helsidesannonce for glucosamin (Revadol), bragt i Politiken den 11. april 2016:

‘Effekten af Revadol er veldokumenteret. Flere gange er midlet blevet rost for sin gode virkning i TV-avisen.’

Annoncen lover, at Revadol kan lindre let til moderat slidgigt, og at dette er vist i kliniske studier. Dette er kun tilsyneladende korrekt. Desværre for producenten, og ikke mindst for kunderne, er det de små studier af dårlig kvalitet, der har vist denne effekt. De store, velgennemførte studier viste ingen effekt. Dette er velkendt, især siden en stor oversigt over litteraturen blev publiceret i 2007. Det er også grunden til, at man i Sverige ophørte med at give tilskud til glucosaminpræparater i 2010. Dette sparer det svenske samfund for anslået 70 millioner svenske kroner om året.

Tilskuddet bortfaldt i Danmark i 2011. I 2012 konkluderede en national klinisk retningslinje fra Sundhedsstyrelsen, at glucosaminpræparaterne, der er på markedet i Danmark, er virkningsløse. Grundlaget for, at præparatet stadig er godkendt til brug hos mennesker, lader derfor til at hvile mere på „pres på myndighederne“, som angivet i annoncen i Politiken, end på videnskab.“

Jørgensen KJ. „Forbyd reklamer for lægemidler og kosttilskud“. Kronik i Politiken, 3. august 2016.

HOVEDPUNKTER

- ✓ Hverken teorier eller sundhedsprofessionelles synspunkter er nok til at afgøre, om en behandling er effektiv eller bare nogenlunde sikker.
- ✓ Bare fordi en behandling er „etableret“, betyder det ikke, at den gør mere gavn end skade.
- ✓ Selvom patienter måske ikke tager skade af behandlinger, der ikke er gennemtestet, kan brugen af dem medføre spild af den enkeltes og det offentlige midler.

Mere er ikke nødvendigvis bedre

Det er en udbredt misforståelse, at hvis en behandling er god, så må det være bedre med endnu mere af denne behandling. Men sådan er det ganske enkelt ikke – mere kan ligefrem være værre. Det er ofte svært at finde den „rigtige“ dosis af behandlingen, som giver det optimale positive resultat med så få skadevirkninger som muligt. Når man øger dosis, vil man nå et plateau af gunstig virkning, mens skadevirkningerne oftest fortsætter med at øges. „Mere“ kan altså mindske den samlede værdi af behandlingen eller tilmed gøre den skadelig.

Et godt eksempel på dette er vanddrivende (diuretiske) midler. I små doser sænker de blodtrykket og har få bivirkninger. En større dosis får ikke blodtrykket længere ned, men giver uønskede virkninger i form af øget vandladning, impotens og højere blodsukker. Et andet eksempel er acetylsalicylsyre, som i små doser – mellem en kvart og en halv standardtablet dagligt – kan være med til at forebygge slagtilfælde og har meget få bivirkninger. Men hvis man tager en højere dosis dagligt, letter hovedpinen måske nok, men den forebyggende effekt mod slagtilfælde øges ikke – det gør risikoen for mavesår til gengæld.

Princippet om „rigtig dosering“ gælder ikke kun lægemidler, men også mange andre typer af behandling, for eksempel operationer.

Intensiv behandling af brystkræft

Behandling af brystkræft – et emne, der ofte omtales i medierne – rummer en særlig vigtig påmindelse om faren ved at antage, at mere intensiv behandling nødvendigvis også må være godt.

Vi gør ting, fordi ...

Vi [læger] gør ting, fordi andre læger gør det, og vi vil ikke skille os ud, så vi gør det samme; eller fordi vi har lært det [af undervisere og kolleger]; eller fordi vi tvinges til det [af undervisere, administratorer, kontrolorganer, lovgivningen, retningslinjer] og tror, at vi er nødt til det; eller fordi en patient vil have, at vi gør det, og vi tror, at vi så også bør gøre det; eller fordi der ligger andre motiver til grund [unødvendige test (især bestilt af læger, der er regelryttere) og konsultationer], og vi tror, at vi er nødt til det; eller på grund af frygt [for love og regler og for disciplinære undersøgelser], så vi mener, at vi bør gøre det [”dække sig ind”]; eller fordi vi har brug for tid [til at lade naturen gå sin gang], og så gør vi det; og sidst, men ikke mindst, gør vi ting, fordi vi er nødt til at gøre noget [retfærdiggørelse], og den sunde fornuft går fløjten.

Parmar MS. We do things because (rapid response). *BMJ*.

Lagt op d. 1. marts 2004 på www.bmj.com.

I hele det 20. århundrede og også i det 21. har kvinder med brystkræft både krævet og udholdt en hel del ufatteligt brutale og smertefulde behandlinger. Nogle af disse behandlinger – både kirurgiske og medicinske – er gået langt ud over, hvad der har været nødvendigt eller gavnligt. Men de har utvivlsomt været populære hos nogle patienter og deres læger. De var overbeviste om, at jo mere indgribende eller jo giftigere behandlingen var, desto større var sandsynligheden for, at sygdommen kunne overvindes. Det har taget mange år for de læger og patienter, der har udfordret dette traditionelle syn på sygdommen, at ændre denne fejlagtige tro. De har ikke kun skullet fremlægge troværdig dokumentation for, at myten „mere er bedre“ ikke holder vand, men er også blevet hånet af andre læger og er stødt på stor modstand fra velansete eksperter.

Selv i dag påvirkes beslutninger om behandlingsmetoder af frygt

– i samspil med forhåbningen om, at mere må være bedre – også selvom det ikke er dokumenteret, at radikale metoder giver bedre resultater end mere skånsomme metoder, og selvom man ved, at disse metoder forårsager store skader, og at behandlingen i sig selv kan være dødelig. Frygten og forhåbningerne betyder, at en del patienter og læger vælger den traditionelle og skamferende kirurgi, og andre vælger kemoterapi i høje doser med dens velkendte voldsomme skadevirkninger, eller Herceptin, som kan medføre alvorlige hjerteproblemer (se kapitel 1), selv hvor enklere behandling ville være tilstrækkelig. Hvordan kan det være?

Drastiske metoder er ikke altid de bedste

Det er utroligt let for os, der behandler kræft, at tro, at resultaterne bliver bedre af mere drastiske metoder. For at beskytte patienterne mod unødigt risiko og både tidlige og sene skadevirkninger ved unødigt aggressiv behandling er det afgørende med randomiserede forsøg (lodtrækningsforsøg), der sammenligner drastiske metoder med mindre drastiske. Sammenligninger som disse er etisk rigtige, fordi de, der ikke får en positiv effekt af den aggressive behandling, også beskyttes mod unødigt skade – og ingen ved på forhånd, hvad sammenligningen kommer til at vise.

Brewin T i Rees, G. (red.). *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin*.
Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

Skamferende kirurgi

Frem til midten af 1900-tallet var omfattende kirurgi den vigtigste behandlingsmetode ved brystkræft. Det var baseret på forestillingen om, at kræften udvikler sig langsomt og forudsigeligt; at svulsten i brystet kommer først; og at den derefter spreder sig med lymfen til lokale lymfeknuder, fx i armhulen, og derfra senere til andre steder i kroppen (såkaldt centrifugal spredning). Man konkluderede derfor, at jo hurtigere og jo mere radikalt man behandlede svulsten, desto større var chancen for, at man kunne stoppe spredningen af kræften. Behandlingen bestod af en omfattende „lokal“ operation, altså et ind-

greb i og omkring brystet. Selvom den blev kaldt lokal, handlede det ofte om såkaldt radikal mastektomi, som var alt andet end lokal – den indebar fjernelse af brystet og store dele af brystmuskulaturen samt lymfeknuderne i armhulen.

Klassisk (Halsted) radikal mastektomi

Den metode, som kaldes radikal mastektomi, blev udtænkt af lægen William Halsted i slutningen af 1800-tallet og var den mest udbredte operationsmetode ved brystkræft helt frem til 1970'erne. Ud over brystet fjernede kirurgen den store brystmuskel, som dækker brystbenet. Selv den lille brystmuskel blev fjernet, så kirurgen lettere kunne komme til armhulen for at fjerne lymfeknuder og fedtvævet omkring dem.

Udvidet radikal mastektomi

Overbevisningen om, at „mere er bedre“, betød, at radikale kirurger begyndte at udføre endnu mere omfattende operationer, hvor kæder af lymfeknuder under kravebenet og lymfeknuder under brystbenet blev fjernet. For at komme til de indre lymfeknuder blev flere ribben taget ud, og brystbenet delt med en mejsel. Som om dette ikke var nok, gik enkelte kirurger skridtet videre og amputerede armen i den ramte side og fjernede adskillige kirtler i kroppen (binyrerne, hypofysen og æggestokkene) for at standse hormonproduktionen, fordi man antog, at de fremmede spredningen af svulsten.

Hvis en kvinde overlevede en sådan operation, sad hun tilbage med en alvorligt skamferet brystkasse, hvilket var vanskeligt at skjule under tøjet, og hvis operationen blev udført i venstre side, var der kun et tyndt hudlag tilbage til at beskytte hjertet.

Bearbejdet fra Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York, Oxford University Press, 2003.

Imidlertid bemærkede nogle brystkræftspecialister, at disse operationer, der medførte stadig større skamferinger, tilsyneladende ikke fik dødeligheden af brystkræft til at falde. De fremsatte derfor en ny teori om, at brystkræft ikke spredte sig fra brystet via de nærliggende lymfeknuder, men i stedet var en systemisk sygdom (omfattende

hele kroppen). De antog med andre ord, at der allerede var kræftceller andre steder i kroppen, når knuden i brystet blev opdaget (se nedenfor), fordi spredningen foregik via blodbanen. I så fald ville det være mere skånsomt for kvinden, og formodentlig lige så effektivt som radikal kirurgi, kun at fjerne svulsten sammen med et passende område af raskt væv for at forhindre lokalt tilbagefald og at kombinere dette med lokal strålebehandling. Introduktionen af „systemisk behandling“ i samme periode – det vil sige medicinsk behandling, som retter sig imod udviklingen af kræftceller andre steder i kroppen – byggede også på denne nye teori om, hvordan brystkræft spredtes.

Som et direkte resultat af denne nye tankegang begyndte læger at anbefale begrænset kirurgi, som blev kendt som „brystbevarende kirurgi“, det vil sige fjernelse af svulsten og det umiddelbart omkringliggende væv. Dette blev efterfulgt af strålebehandling, og for nogle kvinder også af kemoterapi. Men tilhængerne af brystbevarende kirurgi blev mødt med stor modstand, da de ville sammenligne den nye metode med radikal kirurgi. Nogle læger troede fuldt og fast på enten den ene eller den anden metode, og der var patienter, som insisterede på det ene eller det andet indgreb. Resultatet var, at der gik lang tid, før man fik afgørende videnskabelig dokumentation for de gavnlige og skadelige virkninger ved den foreslåede nye metode sammenlignet med den gamle.

Til trods for disse vanskeligheder begyndte man til sidst at sætte spørgsmålstegn ved de aggressive operationsmetoder – og det var både læger, som ikke ville fortsætte med at anvende dem, da de blev konfronteret med, at udbyttet for patienterne var tvivlsomt, og det var kvinder, der ikke længere ville udsættes for så skamferende operationer.

I midten af 1950'erne gik den amerikanske kirurg George Crile forrest blandt dem, der anfægtede tanken om, at „mere er bedre“. Han var overbevist om, at det kun var muligt at få lægerne til at tænke kritisk ved at udfordre dem offentligt, så han skrev en artikel, der blev publiceret i det populære magasin *Life*.¹ Det var de rigtige knapper at trykke på: Debatten i lægestanden blev nu ført åbent i stedet for kun i de akademiske kredse. En anden amerikansk kirurg, Bernhard Fisher, samarbejdede med kolleger i forskellige specialer og

gennemførte flere omfattende forsøg om kræftens biologi. Resultaterne tydede på, at kræftceller faktisk kan transporteres vidt omkring gennem blodet, selv før primærsvulsten opdages. Det gav derfor ingen mening at udføre radikale indgreb, hvis kræften allerede fandtes andre steder i kroppen. Dette udfordrer også overbevisningen om, at tidligere diagnostik med fx mammografiscreening er effektivt, en tankegang, som stadig er fremherskende, men omdebatteret.

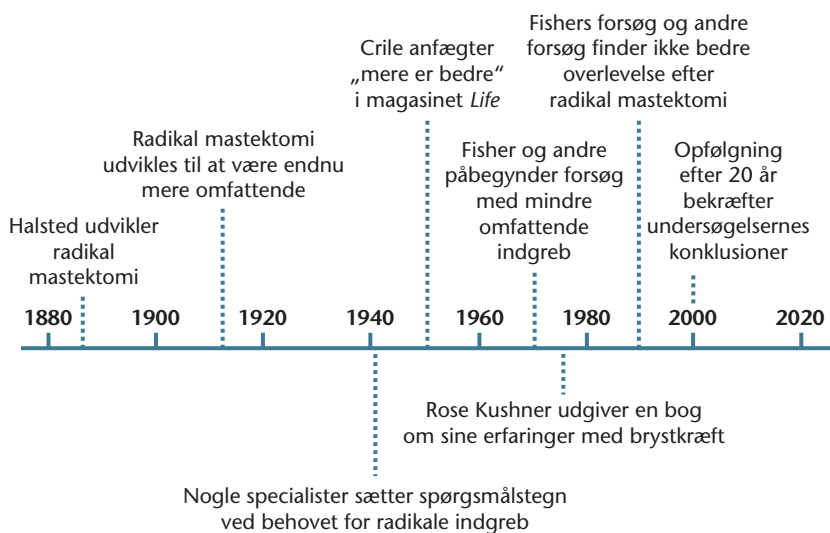
Mens Crile anvendte sin kliniske erfaring til at fremme brugen af mindre radikale og mere lokale behandlinger, samarbejdede Fisher og en stadig større gruppe af forskere på mere struktureret og omhyggelig vis. De forsøgte at bevise eller modbevise gaven af radikale indgreb ved hjælp af den mest pålidelige (fair) metode – randomiserede forsøg (se boksen nedenfor og kapitel 6). Ved at gennemføre den type forsøg mente de, at lægestanden og offentligheden ville kunne se, hvilken metode der var bedst. I 1971 erklærede den ligefremme Fisher også, at kirurger har et etisk og moralsk ansvar for at teste deres teorier ved at gennemføre den slags forsøg. Opfølgningen af Fishers undersøgelser 20 år senere bekræftede, at overlevelsen ikke var bedre ved en radikal mastektomi i forhold til brystbevarende kirurgi efterfulgt af strålebehandling.²

Randomisering – kort fortalt

„Randomisering – hvor forsøgspatienterne fordeles ved lodtrækning til to eller flere grupper – går ud på at reducere fejlkilderne og sørge for, at patienterne i hver gruppe gennemsnitligt er så ens som muligt, både når det gælder kendte som ukendte faktorer. Det vil sikre, at eventuelle forskelle i udfaldet mellem grupper, som får de forskellige behandlinger, vil være udtryk for forskel i behandlingseffekt og ikke for forskelle mellem patienterne.

Randomisering fjerner risikoen for, at behandleren bevidst eller ubevidst giver den ene behandling til en bestemt type patient og den anden behandling til en anden, eller at en bestemt type patient vælger den ene behandlingsmetode, mens en anden vælger den anden.“

Harrison J. Foredrag for The Consumer's Advisory Group for Clinical Trials, 1995.



Figur 3. Tanken om, at „mere er bedre“ inden for brystkræftkirurgi, udfordres.

Forskere i andre lande gennemførte også randomiserede forsøg (se kapitel 6), hvor man sammenlignede brystbevarende behandling med radikal mastektomi, fx Hedley Atkins og hans kolleger i Storbritannien i starten af 1960'erne og senere Veronesi og hans kolleger i Italien. Det overordnede billede bekræftede Fishers resultater: at der ikke var videnskabeligt belæg for, at radikale operationer forlængede livet, selv ikke ved opfølgning efter 20 år.³ I Sverige og Italien såvel som i Storbritannien og USA blev der gennemført andre randomiserede forsøg, hvor man sammenlignede andre former for behandling – eksempelvis blev operation med efterfølgende strålebehandling sammenlignet med operation alene; og kortvarig kemobehandling blev sammenlignet med langvarig kemobehandling.

Resultaterne fra disse tidlige behandlingsforsøg og grundige laboratorieforsøg støttede teorien om, at brystkræft faktisk er en systemisk sygdom, hvor kræftceller spredtes via blodomløbet, før man opdager knuden i brystet.⁴ Stadig flere læger i hele verden blev nu overbevist af den voksende mængde evidens, der viste, at radikal kirurgi gjorde mere skade end gavn. Og i de sidste tiår op til årtusindskiftet begyndte holdningen hos patienter og i samfundet også at æn-

dre sig. Rose Kushner (se kapitel 11) i USA og andre patientaktivister banede vejen. Patienter, der nu var bedre informerede, gik sammen på verdensplan og udfordrede „mere er bedre“-tilgangen omkring kirurgi og sundhedsvæsenets paternalisme, der ofte fulgte med.

Denne omfattende indsats fra patienter og fagfolk udfordrede den hidtidige brug af omfattende kirurgi. Utroligt nok fortsatte de unødvendige og skamferende brystoperationer i mange år – eksempelvis blev der i Japan i 2003 udført 150 radikale brystoperationer efter den gamle metode.⁵

Omkring 1985 fandtes der så mange brystkræftforsøg om alle aspekter af behandlingen, at det var svært at holde sig tilstrækkeligt opdateret om resultaterne. For at råde bod på dette sammenfattede Richard Peto og hans kolleger i Oxford alle resultaterne i en række systematiske litteraturgennemgange (se kapitel 8) med al information om samtlige kvinder, der havde deltaget i de mange undersøgelser.⁶ I dag opdateres og publiceres systematiske litteraturgennemgange om brystkræftbehandlinger jævnligt.^{7,8}

Knoglemarvstransplantation ved brystkræft (i dag kaldt højdosisbehandling med stamcellestøtte)

Selvom den skamferende kirurgi blev afskaffet, forsvandt tankegangen om, at „mere er bedre“ ikke. Langtfra. I løbet af de sidste årtier af det 20. århundrede blev der introduceret en ny behandlingsmetode ved brystkræft, som indebar høje doser kemoterapi efterfulgt af knoglemarvstransplantation eller „stamcellebehandling“. I en artikel i *New York Times* i 1999 opsummerede man tankerne bag metoden sådan her:

„Lægen udtager en smule knoglemarv, eller røde blodlegemer [sic!], fra patienten og giver hende høje doser af giftige præparater, som ødelægger knoglemarven. Håbet er, at de høje doser også nedkæmper kræften, og at den høstede knoglemarv, der gives tilbage i kroppen, genopbygges hurtigt nok til, at patienten ikke dør af en infektion. Indgift af doneret knoglemarv har længe været en variant af denne metode ved behandling af leukæmi, men kun fordi kræften sad i knoglemarven, der blev erstattet. Brugen af denne

behandling mod brystkræft har en helt anden og udokumenteret begrundelse.”⁹

Især i USA pressede tusindvis af desperate kvinder på for at få denne meget ubehagelige behandling, selvom 5 ud af 100 patienter døde af den. Der blev brugt mange tusind dollar på behandling af hver kvinde, og patienterne betalte også en del af egen lomme. Nogle fik med tiden refunderet pengene fra deres forsikringsselskab, der følte sig tvunget til at give efter for presset, på trods af at der ikke var videnskabeligt belæg for, at behandlingen virkede. Mange sygehuse og klinikker tjente gode penge på dette. I 1998 tjente et enkelt hospital 128 millioner dollar, penge, der hovedsagelig stammede fra knoglemarvstransplantationer udført på deres kræftklinikker. For amerikanske læger var det en lukrativ indtægtskilde, og det gav prestige og rigelig anledning til at publicere videnskabelige artikler. Patienternes krav om at få behandlingen fyrede op under markedet. Konkurrencen mellem de amerikanske sygehuse var hård, og de annoncerede endda med tilbud på behandlingen. I 1990'erne annoncerede universitetshospitaler, samtidig med at de forsøgte at rekruttere patienter til deres behandlingsforsøg. Disse tvivlsomme behandlingstilbud var blevet en sand „pengemaskine“ for kræftindustrien.

Der var en anden alvorlig ulempe ved den ubegrænsede adgang til den udokumenterede behandling: Der var ikke nok patienter til at deltage i forsøg, hvor man sammenlignede behandlingen med traditionelle behandlinger. Dermed tog det meget længere tid end forventeligt at få pålidelige svar.

Trods problemet med at skaffe objektiv dokumentation under dette store pres blev der gennemført en del forsøg, og andre data blev kritisk gennemgået. En systematisk oversigt fra 2004 af de samlede resultater af forsøg, der sammenlignede traditionel kemoterapi med kemoterapi i høje doser efterfulgt af knoglemarvstransplantation hos patienter med brystkræft, viste, at der ikke var noget overbevisende grundlag for, at den nye behandling var bedre.^{10,11}

Kampen for pålidelig evidens

Forskere regnede med, at det ville tage cirka 3 år at finde 1000 kvinder til de to forsøg. I stedet tog det 7 år [...] Det er ikke så overraskende [...] Patienter i kliniske forsøg skal underskrive en samtykkeerklæring, der eksplicit beskriver deres dårlige prognose og fastslår, at der ikke findes dokumentation for, at en knoglemarvstransplantation er bedre end traditionel behandling. For at gå ind i et forsøg skal man se denne virkelighed i øjnene, og det er ikke let. Hvis patienten får en knoglemarvstransplantation uden for et forsøg med en kontrolgruppe af patienter, dvs. et randomiseret forsøg, skyldes det måske, at en ivrig læge har sagt, at en transplantation kan redde hendes liv. Selvom patienter har ret til at få sandheden at vide, vil de naturligt nok ikke opsøge de læger, der tager håbet fra dem.

Bearbejdet efter Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind i *New York Times Special Report*, 2. oktober 1999.

At turde overveje at gøre mindre

Mere er altså ikke altid bedre, og dette er et vigtigt budskab. Hos kvinder med metastatisk brystkræft (med spredning) er forventningerne ofte høje til eksempelvis Herceptin (se ovenfor og kapitel 1). Men i bedste fald giver Herceptin disse patienter en beskeden chance for at forlænge livet – sommetider kun målt i dage eller uger – på bekostning af alvorlige skadevirkninger, eller de dør ligefrem som følge af behandlingen.^{12,13} Samme tendens til overbehandling ses også i den anden ende af brystkræftskalaen. Kvinder med forstadier til kræft får meget og ofte unødvendig behandling. Det gælder eksempelvis duktalt carcinoma in situ (DCIS), som trods navnet ikke er kræft, men et forstadium til kræft, som ofte opdages ved en screeningsundersøgelse af raske kvinder med mammografi (se kapitel 4). Kvinden ville ofte kunne have haft et normalt liv, fordi disse forstadier aldrig ville være fundet og efterfølgende behandlet, hvis hun ikke var gået til screening, da hendes DCIS aldrig ville have udviklet sig til kræft. I Danmark fravælger man i stigende grad at behandle

visse typer DCIS opdaget ved screening, og effekten af hhv. umiddelbar behandling og regelmæssige kontroller sammenlignes i dag i lodtrækningsforsøg i både Storbritannien og USA.^{14,15} Der sættes også i stigende grad spørgsmålstegn ved behovet for rutinemæssig fjernelse af lymfeknuder i armhulen. Dette indgreb kan give ubehagelige komplikationer i form af hævelser (lymfeødem) i armen (se kapitel 5) og ser ikke ud til at øge overlevelsen.¹⁶

HOVEDPUNKT

- ✓ **Mere intensiv behandling fører ikke nødvendigvis til mere gavn, men vil altid medføre flere skadevirkninger.**

Tidligere er ikke nødvendigvis bedre

I de første tre kapitler har vi vist, at behandlinger, der ikke er tilstrækkeligt videnskabeligt dokumenteret, kan gøre stor skade. Nu vil vi rette opmærksomheden mod screening, det vil sige masseundersøgelser af tilsyneladende raske mennesker for at finde tidlige tegn på sygdom eller risikofaktorer for sygdom. Det lyder utroligt fornuftigt. Det må da være bedre at forsøge at finde alvorlig sygdom tidligt eller at forebygge sygdom for at holde sig rask, ikke? Selvom screening for visse sygdomme er godt, er der imidlertid også en risiko for, at masseundersøgelser gør skade – og nogle gange gør de mere skade end gavn.

I dette kapitel kommer vi med eksempler på, hvorfor en tidligere diagnose kan være gavnlig, men ikke altid er det; hvorfor gavnen af mange typer af screening er uklar; og hvordan de gavnlige virkninger ved screening ofte overdrives, mens skadevirkningerne nedtones eller ignoreres.

Fra person til patient

En screeningsundersøgelse fører uundgåeligt til, at personer, der testes positive, gøres til patienter – en forandring, man ikke skal tage let på. „Hvis en patient søger lægehjælp, gør lægen sit bedste. Lægen er ikke ansvarlig for, at der kan mangle viden på området. Situationen er en helt

anden, når en læge tager initiativ til screening. Efter vores mening bør der kræves entydig evidens for, at screeningsundersøgelsen kan ændre det naturlige sygdomsforløb for en betragtelig del af dem, der screenes.”

Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures.
British Medical Bulletin 1971;27:3-8.

Screening af raske er en alvorlig sag, for der er altid væsentlige skadevirkninger, man skal tage i betragtning. Screening er et indgreb, og det er selve tilbuddet om screening også. De, der vælger at sige nej tak, kan sidde tilbage med en gnavende tvivl om, om de har taget den „rigtige“ beslutning – det er helt naturligt. Hvis man ikke havde fået tilbud om screening, havde det ikke udløst denne tvivl.

I bedste fald bør screening kun tilbydes raske personer, hvis der er robust evidens for, at a) undersøgelsen vil gøre mere gavn end skade og kan gennemføres til en rimelig pris, og at b) den indgår i et veludformet program af høj kvalitet (se nedenfor).¹

Screening er meget mere end en enkelt test. Personer, der tilbydes en screeningsundersøgelse, har brug for tilstrækkelig objektiv og relevant information til at beslutte, om de skal sige ja eller nej til tilbuddet – det vil sige, at de har brug for at vide, hvad de udsætter sig selv for (se nedenfor).²

Man kan definere screening sådan her:

Screening = en undersøgelse plus en effektiv strategi for hele efterforløbet

Erfaringer fra screening for neuroblastom

Erfaringerne fra screening for neuroblastom, en sjælden kræftsygdom, der hovedsagelig rammer små børn, rummer flere vigtige pointer. Denne svulst påvirker nerveceller i forskellige dele af kroppen. Langtidsudsigten for de ramte børn afhænger af flere faktorer: Hvor svulsten sidder, hvor meget sygdommen har spredt sig, når den på-

vises, og barnets alder. Den gennemsnitlige 5-årsoverlevelse for børn i alderen 1-4 år, når de får diagnosen, er cirka 55 %.³ Det specielle ved neuroblastom er, at det er en af de få kræftformer, der vides sommetider at forsvinde af sig selv, helt uden behandling – et fænomen, der kaldes spontan regression.⁴

Neuroblastom var en interessant kandidat til screening af fire grunde:

1. Børn, der får diagnosen, før de er fyldt 1 år, klarer sig bedre end de, der får diagnosen senere.
2. Børn i et tidligt stadie af sygdommen klarer sig meget bedre end børn, hvor sygdommen først opdages på et fremskredent stadie.
3. Der findes en enkel og billig screeningsmetode, hvor man måler stoffer i urinen fra våde bleer.
4. Undersøgelsen opdager 9 ud af 10 tilfælde af neuroblastom.⁵

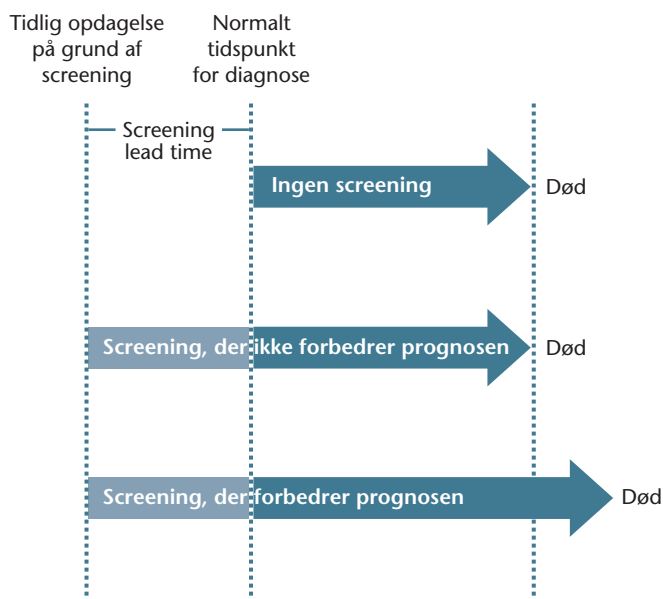
I 1985 var Japan det første land, der indførte screening for neuroblastom hos spædbørn i seksmånedersalderen. Men det skete uden dokumentation fra kliniske forsøg, som viste, at en sådan screening var gavnlig. I løbet af de første 3 år med national screening blev 337 børn diagnosticeret ved screening, hvoraf 97 % var i live i 1990 efter at være blevet behandlet. Men 20 år senere havde screeningen stadig ikke reduceret antallet af børn, som døde af denne kræftsygdom. Hvordan kunne det være?

Da man gennemgik dokumentationen, som havde været brugt som grundlag for igangsættelsen af screeningen i Japan, fandt man alvorlige fejl – men også en indlysende forklaring. Den imponerende overlevelse på 97 % illustrerer en videnskabelig faldgrube, som på fagsprog kaldes „length time bias“. Screening fanger hovedsagelig de svulster, der vokser langsomt, fordi de har været til stede i længere tid end de, der vokser hurtigt. Der er simpelthen mere tid til rådighed til at opdage dem, mens tumorerne er små. De svulster, der vokser hurtigt, opdages ofte, fordi de giver kliniske symptomer hos barnet, fx opsvulmet mave. De hurtigt voksende svulster er langt farligere end de, der vokser langsomt, hvorimod prognosen for de langsomt

voksende neuroblastomer er god, blandt andet på grund af spontan regression (se ovenfor).⁶

Det betyder, at de 337 børn, som blev diagnosticeret ved screening, sandsynligvis ville have klaret sig godt uden screeningen, og at de børn, der havde en alvorlig variant af sygdommen, ikke var blandt dem, der blev opdaget ved screening. Da screeningen desuden fandt mange svulster, der ville være forsvundet af sig selv (spontan regression), ville man aldrig have vidst, at disse svulster var der uden screening. Gennem screeningen blev disse børn gjort til kræftpatienter på grund af denne overdiagnosticering, og de blev udsat for unødvendig risiko ved at få en indgribende behandling, de ikke havde behov for.

Desuden viste det sig, at de lovende små forsøg, som screeningen i Japan var baseret på, havde beregnet overlevelsen fra den dato, hvor diagnosen blev stillet, og ikke fra barnets fødselsdato. Dette er vigtigt, fordi det ikke er sikkert, at patienter lever længere, bare fordi sygdommen opdages tidligere: De lever måske bare længere med etiketten „syg“. Med andre ord kan det se ud, som om patienten lever længere, eftersom „tidtagningen“ på sygdomsforløbet sættes i gang tidligere. Dette er et eksempel på en anden videnskabelig faldgrube, som på fagsprog kaldes „lead time bias“, og som er en fejl, der kan undgås, hvis man måler overlevelse fra fødselsdato i stedet for datoen, hvor diagnosen stilles. Overlevelsestid – fx 5-årsoverlevelsen, dvs. hvor mange procent der er i live, 5 år efter diagnosen er stillet – bruges ofte til at vurdere, om vi på samfundsniveau er blevet bedre til at behandle kræft. Men det er meget vildledende, hvis vi har indført screening, eller der er sket andre ændringer i den måde, vi diagnosticerer eller definerer kræft på, eller hvis opmærksomheden på kræft i befolkningen er øget. Alligevel bruges denne vildledende form for statistik også i dag til at sammenligne kræftbehandling mellem lande, selv i de mest ansete lægevidenskabelige tidsskrifter.⁷



Figur 4. At leve længere med etiketten „syg“.

Da forskerne til sidst fik resultater fra veludførte canadiske og tyske randomiserede forsøg, der omfattede cirka 3 millioner børn i alt, viste det sig, at de ikke kunne finde nogen gavnlige effekt af screeningen, og der var åbenlyse skadevirkninger.⁸ Frem for alt unødvendige operationer og kemoterapi, som kan være dødelige. I lyset af denne evidens holdt Japan op med at screene for neuroblastom hos spædbørn i 2004. Det spillede også en rolle, at en gruppe af børnelæger tilbød forældrene at udsætte den voldsomme behandling, hvilket forældrene til 11 børn accepterede. Kræften forsvandt af sig selv hos alle disse børn uden behandling.

Efter de første lovende japanske forsøg havde man planlagt at påbegynde screening for neuroblastom hos spædbørn i New South Wales i Australien i 1980'erne. Men en australsk specialist analyserede de japanske resultater på ny med udgangspunkt i fødselsdatoen, og denne analyse viste ingen forskel i overlevelse mellem screenede og ikke-screenede børn. Myndighederne i New South Wales besluttede derfor at droppe screeningsprogrammet og sparede dermed

spædbørnene og deres forældre for megen lidelse og sundhedsvæsenet for unødige udgifter.

Gå ikke ud fra, at tidlig opdagelse er bedre

Screening for neuroblastom viser, hvor let man kan komme til at tro, at screening må være godt, fordi en sygdom kan opdages tidligt ... De to forsøg viser, hvordan neuroblastom-screening ikke kun var værdiløs, men også førte til en overdiagnosticering, fordi der blev fundet svulster, der ville være forsvundet af sig selv. Det fremgik af begge forsøg, at de screenede børn fik alvorlige komplikationer af den efterfølgende behandling ... Forhåbentlig tages denne viden med i betragtning, når man overvejer at starte andre screeningprogrammer – fx screening for prostatakræft.

Morris JK. Screening for neuroblastoma in children.
Journal of Medical Screening 2002;9:56.

Afvejning af gavnlige og skadelige virkninger

Der findes mange eksempler på nyttige screeningsundersøgelser. Blandt voksne er den mest udbredte nok de undersøgelser for risikofaktorer for hjertesygdom og blodprop, der foregår hos de praktiserende læger, baseret på lægernes forhåndsviden om deres patienter. Det er veldokumenteret, at højt blodtryk, højt kolesteroltal og rygning øger risikoen for at få hjerteanfald og slagtilfælde, og derfor kan det være nyttigt at vejlede og behandle personer med disse risikofaktorer. Det er imidlertid også veldokumenteret, at en systematisering af disse forebyggende undersøgelser i egentlige screeningsprogrammer, hvor raske mennesker uden kendte risikofaktorer alle indkaldes til at få målt fx blodtryk og kolesterol, ikke giver yderligere gevinst, i forhold til hvad de praktiserende læger normalt gør.⁹ Det skyldes sandsynligvis, at de praktiserende læger allerede udfører mange af disse undersøgelser, og at de mennesker, der sjældent går til læge, heller ikke deltager i screeningsprogrammer, når de inviteres, eller ikke følger rådgivningen. Screeningsdeltagere er desværre oftest de

„raske, velstillede frugt- og grøntsagsspisende ikke-rygere med forældre med høj levealder“,¹⁰ hvilket bidrager til, at screening ofte *øger uligheden* i sundhed, når den endelig virker.

Screening for fenylketonuri (PKU): åbenlyst gavnlig

Nyfødte testes rutinemæssigt for den arvelige sygdom fenylketonuri (PKU), også kaldet Føllings sygdom. Spædbørn med Føllings sygdom kan ikke nedbryde fenylalanin, som er en aminosyre, der findes i almindelige madvarer som mælk, kød, fisk og æg. Hvis sygdommen ikke behandles, ophobes fenylalanin i blodet, hvilket giver alvorlige hjerne- og nerveskader med udtalt mental retardering. PKU-testen består i, at der tages et par dråber hælblod, som analyseres på et laboratorium. Hvis denne test er positiv, og diagnosen bekræftes af yderligere prøver, skal barnet have en specialkost for at sikre en normal udvikling.

Screening for udposning på hovedpulsåren i maven (aortaaneurisme): Vurdering er vigtig

I den anden ende af aldersskalaen kan screening for abdominalt aortaaneurisme, en udposning på hovedpulsåren i maven, også være nyttig. Aorta går fra hjertet gennem brystet og maven. Hos nogle mennesker svækkes karvæggen med alderen, og blodåren begynder at udvide sig, fx i maven – dette er et aneurisme, en tilstand, som sjældent giver symptomer og hyppigst forekommer hos ældre mænd. Sammenhængen mellem rygning og abdominale aortaaneurismer er næsten lige så stærk som mellem rygning og lungekræft, idet 80 % af patienterne er eller har været storrygere. Store aneurismer kan pludselig bryde uden varsel, hvilket er dødeligt – også hos ca. 80 %.¹¹

I fx Storbritannien tilbydes mænd (men ikke kvinder) en ultralydsundersøgelse, når de fylder 65. Hvis ultralydsundersøgelsen afslører store aneurismer, tilbydes mændene vejledning og behandling, typisk forebyggende operation. Mænd med mindre aneurismer følges op med gentagne scanninger, mens de, der ikke har udvidet aorta, ikke behøver at gennemgå flere undersøgelser. En operation for aortaaneurisme er omfattende, og der er risiko for, at skadevirkningerne overstiger de gavnlige virkninger, hvis en stor del af de

opererede ikke ville have udviklet symptomatiske aneurismer. Kvaliteten af screeningen og det kirurgiske indgreb er derfor afgørende for gavnen af denne screeningsundersøgelse.

Screening for abdominale aortaaneurismer overvejes for tiden i Danmark. Overvejelserne kompliceres af, at forekomsten af disse karudvidelser er faldet voldsomt, for eksempel med over 70 % i Storbritannien og i Sverige, hvor man også screener, mens et tilsvarende fald endnu ikke er set herhjemme. Faldet i vores nabolande skyldes overvejende, at folk er holdt op med at ryge i højere grad end danskerne. Gavnen kan således opnås på anden måde end ved screening, uden screeningens skadevirkninger. Evidensen for en gavnlig effekt af screening er heller ikke entydig. 2 af de 4 lodtrækningsforsøg, der er lavet, viste ingen effekt, mens 2 viste en stor effekt, bl.a. et dansk forsøg. Der er ingen klar sammenhæng mellem forsøgenes størrelse, pålidelighed og effekten, hvilket også er bekymrende. Under alle omstændigheder er rationalet for at screene langt mindre velunderbygget, hvis en mindre del af befolkningen ryger.¹²

Mammografiscreening: veletableret, men tiltagende omstridt

Da der er indført mammografiscreening for at opdage brystkræft i mange lande, skulle man tro, at screeningen bygger på veldokumenterede gavnlige virkninger, der opvejer skadevirkningerne. En amerikansk ekspert i folkesundhed udtalte i 2010: „Ingen screeningsundersøgelse er blevet testet grundigere end den for brystkræft. I løbet af de sidste 50 år har mere end 600.000 kvinder deltaget i 10 randomiserede forsøg, alle med 10 års opfølgning.“ Men han fortsatte med at sige: „Når vi tager denne store forskningsindsats i betragtning, er det skæbnens ironi, at mammografiscreening stadig er et af de mest omstridte emner inden for lægeverdenen.“¹³

Hvorfor er mammografiscreening så omstridt? En vigtig grund er, at de, der tilbyder denne screening, samt patientforeninger har „oversolgt“ undersøgelsen til kvinder som en fornuftig ting at gøre. Den information, som kvinder, der indkaldes til mammografi, modtager, fremhæver de gavnlige virkninger, men glider let hen over skadevirkningerne.^{14,15,16} En anden grund er, at mammografiscreening ikke kun fører til tidligere diagnose, men også (i lighed med screening

for prostatakkræft, se nedenfor) til mange kræftdiagnoser, som ellers ikke ville være blevet opdaget i kvindens levetid, hvilket ikke var tilstrækkeligt anerkendt, da screeningsprogrammerne blev indført. Det er også uundgåeligt, at mammografien i mange tilfælde udløser falsk alarm, hvilket vil sige, at man ikke finder kræft ved yderligere undersøgelser af fx vævsprøver. En falsk alarm kan have langvarige psykiske konsekvenser.

Den mest pålidelige dokumentation kommer fra en systematisk litteraturgennemgang af resultaterne af forsøg, hvor halvdelen af kvinderne er blevet inviteret til screening. Resultaterne viser, at hvis 2000 kvinder screenes regelmæssigt i 10 år, vil én af dem have gavn af screeningen, da hun vil undgå at dø af brystkræft. Men samtidig vil 10 raske kvinder unødigt blive kræftpatienter som resultat af undersøgelsen og få unødvendig behandling. Mammografien har hos disse kvinder påvist forstadier til kræft eller kræftknuder, som vokser så langsomt (eller slet ikke), at de ikke ville have udviklet sig til en kræftsygdom, før kvinden døde af andre årsager. De raske kvinder vil få fjernet enten en del af et bryst eller hele brystet, og de vil ofte få strålebehandling og sommetider kemoterapi.¹⁷ Det hævdes ofte, at mammografiscreening redder liv, men det passer ikke, hvis man ser på det samlede billede. En del af de overbehandlede kvinder dør af behandlingen, og den samlede risiko for at dø falder ikke, når kvinderne går til screening, selvom nogle måske undgår at dø af netop brystkræft. Strålebehandling og kemoterapi kan forårsage kræft. Overbehandlingen betyder derfor, at der heller ikke var færre i screeningsgruppen, der døde af kræft, når alle kræftformer lægges sammen.¹⁸

I løbet af 10 år vil 200 ud af 2000 mammografiscreenede kvinder desuden opleve, at undersøgelsen giver en falsk alarm, og den psykiske belastning, indtil kvinden ved, om det er kræft, og også efterfølgende, kan være barsk.

Mammografiscreening anbefales undertiden sammen med en vejledning til kvinder om, at de regelmæssigt selv skal undersøge brysterne, til trods for at denne metode skader mere end den gavner.¹⁹

En britisk ekspert i folkesundhed fremhæver, at den potentielle gavn af mammografi for den enkelte er ganske lille. Han udtaler: „Dette er ikke alment kendt. Det skyldes delvis misforståelsen fra

dem, der administrerer mammografiområdet, om at det er nødvendigt at understrege det positive for at sikre en vis deltagelse [i screeningerne].“²⁰

Ud over Cochrane-oversigten er der i de senere år gennemført 3 uvildige granskninger af mammografiscreening; i Storbritannien (2012), Schweiz (2014) og i Frankrig (2016). I alle 3 tilfælde vurderede man, at overdiagnostik er den alvorligste skadevirkning, og at langt flere får en sådan unødvendig diagnose og behandling, end der gavnnes. I Storbritannien anbefalede eksperterne, at programmet trods dette skulle fortsætte, men at yderligere undersøgelser skulle sættes i gang for at vurdere, om udgifter og skader stod mål med den gavnlige effekt. I Schweiz og Frankrig anbefalede eksperterne, at mammografiscreening skulle stoppes.²¹ En mulig årsag til denne forskel er, at man i Schweiz og Frankrig, i modsætning til i Storbritannien, tog lodtrækningsforsøgenes pålidelighed med i betragtning, da man vurderede mammografiscreenings gavnlige effekt. De mest pålidelige forsøg viser nemlig ingen eller kun en beskednen effekt. Den manglende gavnlige effekt kan skyldes samme mekanisme, som gjorde, at radikal mastektomi ikke var gavnlige: De farlige svulster har spredt sig i kroppen, før man kan diagnosticere dem med mammografiscreening. Der skal derfor medicinsk behandling til, fx med anti-østrogener, som øger overlevelsen væsentligt. Indtil videre fortsætter man med at tilbyde kvinder mammografiscreening. Et mindstekrav burde være, at kvinderne får tilstrækkelig afbalanceret og nuanceret information, så de kan beslutte (sammen med deres familie og egen læge, hvis de ønsker det), om de skal sige ja eller nej til tilbuddet, men desværre er den information, der sendes til kvinderne, fortsat meget mangelfuld og delvis vildledende.

Screening for prostatakræft: åbenlyse skadevirkninger og usikker gevinst

Prostatakræft er globalt set den næsthøjest hyppige kræftform hos mænd²² og kan i store træk deles i to typer. Nogle mænd har en aggressiv variant af sygdommen, der spredte sig hurtigt, og har høj dødelighed. Langt de fleste mænd har imidlertid langsomt voksende svulster, der ikke vil medføre nogen sundhedsrisiko resten af livet. Ideelt set

skulle screening kun afsløre de alvorlige kræfttilfælde – i håbet om, at de kan behandles – og ikke de langsomt voksende. Årsagen er, at behandling af prostatakraft indebærer en stor risiko for generende skadevirkninger som impotens og inkontinens, hvilket er en for høj pris at betale, hvis sygdommen som udgangspunkt ikke ville have givet problemer.²³

De fleste mænd med prostatakraft har forhøjet niveau af enzymet prostataspecifikt antigen (PSA) i blodet. Der findes imidlertid ingen brugbar „normalværdi“, der kan vise, hvilke mænd der har kræft, og hvilke der ikke har,²² og 1 ud af 5 med kræft i klinisk forstand har såkaldt normale PSA-værdier. Og trods navnet er PSA alt andet end „specifikt“ for kræft – eksempelvis kan godartede prostatasvulster, infektioner og endda også visse smertestillende midler, som kan fås i håndkøb, få PSA-værdierne til at stige. Alene på denne baggrund har screening for PSA-værdier så store begrænsninger, at det ikke anbefales i Danmark.

Overdiagnosticering af prostatakraft

„Prostatakraft er blevet kaldt det bedste eksempel på overdiagnosticering. Dette betyder *ikke*, at der ikke er mænd, der takket være en tidlig diagnose undgår en for tidlig død af prostatakraft. Men ... vi har få muligheder for på forhånd at vide, hvilke mænd der vil have gavn af screening, og hvilke der vil blive unødigt behandlet, ofte med alvorlige negative konsekvenser for livskvaliteten. Det grundlæggende problem, når vi screener for prostatakraft, er, at vi finder mange flere tilfælde end tidligere, og selvom det lyder mærkeligt, ville mange af disse kræfttilfælde aldrig blive livstruende. Før i tiden ville disse mænd aldrig have vidst, at de havde prostatakraft; de ville være døde af noget andet *med* kræften og ikke *på grund af* den. Ved at finde alle disse tilfælde af prostatakraft, som udvikler sig langsomt, giver vi flere mænd end nogensinde denne diagnose. Dette er overdiagnostik, og det er det store dilemma for alle mænd, der overvejer at lade sig teste.“

Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie?
What men should know before getting tested for prostate cancer.
Sydney: Sydney University Press, 2010, p. 25.

Alligevel har læger, patientgrupper og selvfølgelig også virksomheder, der sælger testen, presset på for at indføre screening for prostatakræft, og det er i dag en udbredt rutineundersøgelse i mange lande. Presset har været særligt stort i USA, hvor det anslås, at 30 millioner mænd testes årligt, fordi de tror, at det er fornuftigt at gøre. Dette tal er nu på vej ned, fordi store organisationer ikke længere anbefaler rutinemæssig brug af testen. I Danmark har screening for prostatakræft ikke været særligt brugt, blandt andet fordi danske specialister i urinvejssygdomme (urologer) ikke har anbefalet testen. Særligt praktiserende læger i Danmark har dog alligevel brugt testen, og danske mænd har efterspurgt den. Men hvilken videnskabelig dokumentation findes der for, at tidlig opdagelse af prostatakræft ved hjælp af PSA-screening er gavnligt, og hvad ved man om de skadelige effekter af testen?

Manden, der opdagede PSA, forklarer

„Testens popularitet har fået enorme og dyre følger for folkesundheden. Det er noget, jeg er smerteligt bevidst om, for det var mig, der opdagede PSA i 1970 [...]

I USA bruger man enorme summer på screening for prostatakræft. Den årlige udgift til PSA-screening er på mindst 3 milliarder dollar, og en stor del af den betales af det offentligt finansierede sygeforsikrings-system Medicare og af det såkaldte Veterans Administration under det amerikanske ministerium for krigsveteraner.

Der er måske nok meget fokus på prostatakræft i medierne, men tænk på tallene: Risikoen for, at amerikanske mænd får diagnosen prostatakræft, er 16 %, men risikoen for, at de vil dø af sygdommen, er kun 3 %. Det skyldes, at de fleste prostatasvulster vokser langsomt. Med andre ord er det mere sandsynligt, at mænd, der bliver gamle, dør med prostatakræft end af den.

Testen svarer nærmest til at slå plåt og krone. Som jeg efterhånden har prøvet at forklare i mange år, kan PSA ikke påvise kræft, og hvad der er endnu vigtigere, skelner PSA-screeningen ikke mellem de to typer af prostatakræft – den, man dør af, og den, man ikke dør af.”

Ablin, RJ. „The Great Prostate Mistake“. *New York Times*, 10. marts 2010.

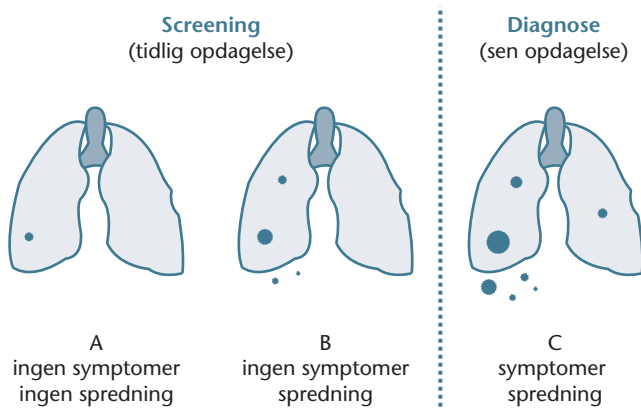
I 2010 blev resultaterne fra alle relevante forsøg gennemgået og samlet i en systematisk oversigt. Gennemgangen viste, at PSA-screening ganske vist øgede sandsynligheden for at få diagnosen prostatakræft (hvilket var forventet), men ikke at screeningen påvirkede dødeligheden som følge af kræft eller den totale dødelighed.²⁴ Total dødelighed er vigtig i screeningsundersøgelser, da dette effektmål både fanger den gavnlige effekt og de, der dør som følge af unødvendig behandling. Effektmålet undgår også det problem, at det kan være svært at fastslå dødsårsagen, sværere, end hvad mange tror, og vurderingen kan påvirkes af viden om eksponering for screening. Til gengæld kræves der meget store forsøg for at se, om screening har effekt på den totale dødelighed, da effekten af kræftscreening på befolkningsniveau er forsvindende lille, selv for de bedste typer.

Skal man så holde op med PSA-screeningen? Richard Ablin, der opdagede PSA, har længe hævdet, at man burde gøre det. I 2010 skrev han: „Jeg havde aldrig drømt om, at min opdagelse for 40 år siden skulle føre til sådan en profitstyret katastrofe for folkesundheden. Lægeverdenen må erkende realiteterne og stoppe den fejlagtige brug af PSA-screening. Det ville betyde besparelser på flere milliarder dollar, og at mænd slipper for unødvendige og skadelige behandlinger.“ I det mindste bør alle mænd informeres om undersøgelsens begrænsninger og afledte skadevirkninger, før de lader sig teste. Som en gruppe eksperter udtalte: „[Mænd] bør få at vide, at testen ikke kan sige, om de har livstruende kræft, men at den kan føre til en række undersøgelser og behandlinger, som det havde været bedre, de havde været foruden.“²⁵

Screening for lungekræft: tidligt, men ikke tidligt nok?

Screening kan betyde, at sygdomme opdages tidligere, men ikke altid tidligt nok, til at det gør en forskel (se figur).

De overdiagnosticerede tror, at de er reddet ved at være blevet tidligt diagnosticeret. Den vigtigste skadevirkning ved screening bliver dermed forvandlet til stærke personlige beretninger om dens fordel. Dette er blevet kaldt „popularitetsparadokset“: Jo mere screening skader, desto mere populært bliver det.¹



Figur 5. Vækst og spredning af lungekræft hos storrygere.

Salg af screening

„At sælge en screeningstest kan være let. Bare lok frygten frem ved at overdrive risikoen! Tilbyd håb ved at overdrive fordelene ved screening. Og nævn ikke ulemperne. Dette er især nemt, når det drejer sig om kræft – der findes ingen diagnose, man frygter mere. Og vi kender alle mantraet om, at en tidlig diagnose giver den største chance for at overleve. Hvis man sætter spørgsmålstegn ved det, vil andre nok mene, at man ikke er rigtig klog.

‘Hvis du er kvinde og over 35 år, skal du sørge for at få en mammografiundersøgelse. Medmindre du ikke er overbevist om vigtigheden af det. I så fald skal du have tjekket, at det ikke kun er dit bryst, som den måske er gal med.’ Dette er fra en „oplysningskampagne“ fra den amerikanske kræftforening.

Markedsføring af screeningsundersøgelser findes overalt. I medierne hører man jævnligt om berømt heder, som påstår, at en tidlig kræftdiagnose har reddet deres liv, selvom dette reelt er umuligt at vide for den enkelte. Det er i sagens natur meget sjældent, at man hører nogen berette om overdiagnosticering og unødigt behandling, fordi folk ikke ved, at de er overdiagnosticeret.

Blade og magasiner genfortæller de følelsesladede historier, der som regel ikke er særligt repræsentative, om kvinder med brystkræft og deres frygt for at dø fra deres små børn.

Klinikker bruger også screeningsundersøgelser som forretningsstrategi og tilbyder gratis undersøgelser for at tiltrække patienter. Budskabet til offentligheden, som fra den gamle plakat nævnt ovenfor, taler for sig selv.”

Woloshin S, Schwartz LM. Numbers needed to decide.
Journal of the National Cancer Institute, 2009;101:1163-65.

Som nævnt tidligere kan visse kræftformer, også lungekræft, sprede sig i kroppen, før patienten får symptomer, og før nogen undersøgelser kan påvise kræften. De forsøg, der er udført for at opdage lungekræft tidligere ved hjælp af røntgen, illustrerer dette problem (se stadie B i figuren). I 1970'erne viste flere store forsøg med storrygere, at selvom kræften blev opdaget tidligere, betød det ikke en reduktion i dødeligheden. De tilfælde af lungekræft, der blev opdaget på røntgen, havde allerede spredt sig uden for lungerne. Disse patienter levede altså længere med deres kræftdiagnose og kom tidligere i behandling, men det kunne ikke dokumenteres, at de levede længere.

I et senere randomiseret forsøg, der omfattede 53.000 nuværende og tidligere storrygere, sammenlignede man røntgen af lungerne og brystkassen med CT-scanning. Begge grupper gennemgik 3 årlige screeninger. CT-scanning fandt lungekræft på et tidligere stadie end røntgen, og for en lille andel af patienterne var dette tidligt nok (stadie A i figuren), til at behandlingen ville hjælpe (der var 354 dødsfald som følge af lungekræft i CT-gruppen sammenlignet med 442 i røntgengruppen). Men dette gunstige resultat fremkom på bekostning af, at mange fik diagnosen lungekræft unødvendigt. Alt i alt blev konklusionen, at ud af 1000 storrygere, der havde gennemgået 3 årlige røntgenundersøgelser eller CT-scanninger, var der efter 8 års opfølgning 3 personer færre, der døde af lungekræft blandt dem, der fik en CT-scanning. Men der var 13, der døde af lungekræft trods den tidligere opdagelse, og 233 oplevede en falsk alarm, som krævede yderligere undersøgelser.²⁶ Som med screening for abdominale aortaaneurismer findes der en veldokumenteret metode til at nedsætte dødeligheden af lungekræft uden at udsætte de raske for skadevirk-

ningerne – man kan få flere til at holde op med at ryge, for eksempel ved at øge priserne på tobak. Dette er politisk mindre populært end at indføre et nyt screeningsprogram, men er uden skadevirkninger, koster ikke sundhedsvæsenet noget og har betydelig gavnlig effekt på et meget stort antal sygdomme.

Gentest: sommetider nyttige, ofte tvivlsomme

For ikke så længe siden blev gentest stort set kun brugt til at søge efter sjældne arvelige fejl i et enkelt gen, fx ved muskelsygdommen Duchennes muskeldystrofi, der bryder ud i barndommen, eller Huntingtons sygdom, en sygdom i nervesystemet, som udvikler sig langsomt og oftest rammer midaldrende. Man kan bruge gentest til at påvise disse sygdomme, men de kan også bruges til at undersøge raske personer med en familiehistorik, der tyder på, at deres risiko for at udvikle den pågældende sygdom er øget, og også rådgive dem, der ønsker at få børn.

Men de fleste sygdomme kan ikke spores tilbage til et enkelt defekt gen. Risikoen for at udvikle en sygdom har oftest at gøre med, hvordan forskellige gener påvirker hinanden, og hvordan de spiller sammen med miljømæssige faktorer. Sygdommen bryder først ud, når der foreligger en vis kombination af risikofaktorer i arvmassen og miljøet.²⁷

Lad være med at gamble med dine gener

„At handle ud fra kendskab til et enkelt gen, eller ganske få, svarer til at satse alle sine penge i poker, når man kun har set ét kort. Det er ikke til at vide, hvilke andre kort ens arveanlæg har givet en, og heller ikke hvilken indflydelse miljøet har – og i stedet for kun 5 kort, drejer det sig om 20.000 gener og tusindvis af miljøfaktorer. Og virkningen af ét gen kan ophæves af livsstil, familiehistorik eller forekomsten af andre beskyttende gener. Mange af os er bærere af defekte gener, uden at disse nogen sinde fører til sygdom.“

Sense About Science. Making sense of testing: a guide to why scans and other health tests for well people aren't always a good idea. London: Sense About Science, 2008, p. 7.

Til trods for at det som oftest er meget svært at finde forklaringen på de fleste sygdomme i genetiske afvigelser, hævder medier og fortalere for gentest ofte, at det er sikkert og enkelt at lave en genetisk profil. Det eneste, man skal gøre, er at sende en spytp prøve til et firma, der udfører dna-analyser. Det koster et eller andet beløb, og man modtager dernæst sin dna-profil. Men prøvesvaret vil sandsynligvis hverken hjælpe dig eller din læge til at forudsige risikoen for, om du bliver syg, og endnu mindre, hvad man eventuelt skulle kunne gøre. Denne gør det selv-metode opfylder absolut ikke kriterierne for en brugbar screeningsundersøgelse (se nedenfor). Men resultatet kan skabe bekymring og gøre det vanskeligt at beslutte sig for, hvad man skal gribe til for at undgå en risiko. Det kan også have mere omfattende konsekvenser – eksempelvis for andre familiemedlemmer. Som en australsk journalist sagde: „For alle, som er bekymret over den snigende medikalisering af tilværelsen, er markedet for gentest helt sikkert den næste udfordring. Tilsyneladende harmløs teknologi er med til at gøre raske mennesker til bange patienter, ved at deres identitet omdefineres af en række arveanlæg for sygdom og tidlig død.“²⁸

Formålet med screening, og hvorfor evidensen er vigtig

De eksempler, vi allerede har set, viser, at man ikke skal have så travlt med at sætte gang i omfattende masseundersøgelser. I stedet er det værd at stoppe op et øjeblik og tænke på hovedpointen med screeningsprogrammer og minde os selv om, hvad formålet med dem er. Personer, der tilbydes screening, har ikke – eller har ikke bemærket – nogen symptomer på den sygdom, der testes for, og har ikke søgt læge for den. Meningen med at masseundersøge visse grupper i befolkningen er at mindske risikoen for, at mennesker bliver syge eller dør ved at finde de personer, der vil have gavn af tidlig behandling.^{1,25} Formålet er ikke kun at stille en diagnose på et tidligere tidspunkt – diagnosen i sig selv er ikke nødvendigvis gavnlig, og den kan tilmed være skadelig.

Hovedkriterierne for at kunne vurdere værdien af en screeningsundersøgelse blev sammenfattet i en rapport fra WHO i 1968.²⁹ Disse kriterier er blevet videreudviklet for at afspejle nutidens sundhedsvæsen. Alle, der bliver spurgt, om de vil deltage i screening, skal

have tilstrækkelig og nuanceret information om den undersøgelse, der tilbydes – det gælder også eventuelle skadevirkninger, hvilke følger testen kan få, og hvad testen ikke kan vise, samt hvilken gavn de kan have af undersøgelsen – så den pågældende kan træffe en beslutning på et veloplyst grundlag. Hvis man sammenfatter de vigtigste punkter, skal screening kun gennemføres, hvis:

- den sygdom, der screenes for, har betydning for folkesundheden, fx fordi sygdommen er alvorlig eller påvirker mange mennesker;
- det er muligt at diagnosticere tidlige stadier af sygdommen;
- der findes en effektiv og acceptabel behandling, sådan at det er sandsynligt, at screeningsundersøgelsen har betydning for udfaldet;
- der findes en pålidelig metode til at teste for sygdommen, som er acceptabel for dem, der tilbydes screening;
- screeningsprogrammet er velstruktureret og af god kvalitet, og det er omkostningseffektivt i den sammenhæng, det skal tilbydes i;
- den information, som gives til dem, der tilbydes undersøgelsen, er objektiv, velunderbygget og klar omkring risici (fx overdiagnostik, der kan føre til overbehandling) og mulig gavn;
- invitationen (indkaldelsen) til screeningen ikke er insisterende – det vil sige, at den skal oplyse om, at det er okay at sige nej tak;
- risikoen for fysisk og psykisk belastning hos dem, der tilbydes screening, forventes at være mindre end chancen for den gavn, de kan have af undersøgelsen;
- der er tilstrækkelige ressourcer og muligheder for at diagnosticere og behandle de eventuelle fund, som undersøgelsen resulterer i.

Disse kriterier understreger vores budskab i starten af dette kapitel, nemlig at enhver beslutning om at starte screening skal baseres på et solidt videnskabeligt grundlag, der både omfatter viden om den gavnlige virkning og om de skadelige virkninger.

Screeningscirkuset

En pensioneret professor i neurologi havde længe interesseret sig for, hvordan man kan forebygge slagtilfælde. I 2009 fik han at vide, at nogle naboer havde fået en brochure med tilbud om at deltage i screening for risikoen for slagtilfælde og andre komplikationer til hjerte-kar-sygdomme. Brochuren var fra et firma, der tilbød sine kunder en række undersøgelser (til en pris på 230 dollar), der skulle foregå i en lokal kirke. Professorens blev nysgerrig – ikke mindst fordi brochuren indeholdt en del forkert information – og besluttede selv at møde op.

„Den stod først på en ultralydsscanning for at tjekke, om der skulle være udposninger på hovedpulsåren. Undersøgelsen blev udført af en kvinde, der ikke ville tale om, hvad det kunne indebære, hvis man fandt en udposning. Det næste var en måling af blodtryk i ben og arme „for at tjekke blodomløbet“ [...] efterfulgt af en ekstra bonus, som ikke havde noget med karsystemet at gøre: undersøgelse af knogletætheden i anklen for at se, om jeg havde osteoporose (knogleskørhed). Så var der et [...] elektrokardiogram (EKG) for at finde „problemer med mit hjertes to øverste forkamre“ [...] og derefter ultralydsundersøgelse af halspulsåren for at se, om der var en „forkalkning i gang“. Da jeg spurgte om, hvilke følger sådan noget kunne få, sagde de, at der kunne dannes blodpropper, som kunne føre til et slagtilfælde. Da jeg insisterede på at få at vide, hvilken behandling jeg i givet fald kunne få, fik jeg en vag forklaring om blodfortyndende medicin, men intet om operation, før jeg spurgte direkte, om det også var en mulighed, og det var det jo. „Er der nogen risici forbundet med det?“ spurgte jeg uskyldigt. Svaret var, at der skulle en fuldstændig gennemgang af prøveresultaterne til for at kunne afgøre det, og at jeg skulle bestille tid hos min praktiserende læge for at diskutere eventuelle unormale prøvesvar.

Alt dette foregik i et åbent lokale (på nær ultralydsundersøgelsen for udposning på hovedpulsåren). Der var tilsyneladende ingen læger til stede, og personalet virkede uvillige til eller uinteresserede i at tale om følgerne af en falsk alarm eller oversete tilfælde, betydningen af unormale prøvesvar eller gavn og risici ved behandling.

Dette var en screeningsundersøgelse, der blev udført for at tjene penge – hverken mere eller mindre. Jeg ville modtage resultatet inden for 21 arbejdsdage, og så måtte min egen læge tage fat på de følelsesmæssige

og fysiske konsekvenser af eventuelle unormale prøvesvar, korrekte eller falske alarmer, selvom hun ikke havde bestilt disse undersøgelser til mig [...] Det er ikke til at undgå, at hele dette screeningscirkus vækker bekymring hos sårbare mennesker, når der ikke tales om eller tages det mindste ansvar for konsekvenserne ved eventuelle fundne afvigelser.”

Warlow C. The new religion: screening at your parish church. *BMJ* 2009;338:b1940.

Findes der nogen, der er normal?

Helkropsscanning med CT

I nogle lande tilbyder privatklinikker CT-scanning af hele kroppen, hvor der ses på hoved, nakke, bryst, mave og bækken. Disse tilbydes direkte til offentligheden og udføres som regel uden at konsultere den pågældendes egen læge. Scanning af hele kroppen markedsføres gerne som en måde at få et forspring på i forhold til mulige sygdomme ud fra antagelsen om, at et „normalt“ resultat af undersøgelsen er beroligende. Undersøgelserne er ikke kun dyre – der mangler også videnskabelig dokumentation for, at der er nogen sundhedsmæssig gevinst ved at udføre disse scanninger af mennesker uden symptomer eller tegn på sygdom.

Desuden udsættes man for betragtelig stråling – cirka 400 gange mere end ved en røntgenundersøgelse af brystet. Det er så højt, at det britiske COMARE, The Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment, i 2007 udsendte en kraftig opfordring til, at firmaer, der tilbyder CT-scanning af hele kroppen af personer uden symptomer, skulle holde op med det.

I 2010 meddelte den britiske regering, at man påtænkte at indføre strengere regler for CT-scanning af hele kroppen. Også det amerikanske FDA, der svarer til den danske lægemiddelstyrelse, advarede offentligheden om, at disse scanninger ikke har nogen påviselig gavn for raske mennesker, og udtalte: „Mange mennesker er ikke klar over, at en CT-scanning af hele kroppen ikke nødvendigvis giver dem den sjælefred, de søger, eller information, som gør, at de kan forebygge

sygdom. En afvigelse behøver eksempelvis ikke at være alvorlig, og et normalt fund kan være unøjagtigt.^{30,31,32}

At finde balancen

Det er ikke let at finde balancen mellem overdreven søgen efter sygdom og på den anden side at finde de personer, der kan drage nytte af, at sygdom opdages tidligt. Dette vil uvægerligt føre til upopulære beslutninger. Sundhedssystemet skal forvalte ressourcerne kompetent, hvis hele befolkningen skal have gavn af dem. Dette grundlæggende princip betyder, at screeningsprogrammer ikke kun skal baseres på solid dokumentation, når de sættes i gang, men også, at de skal evalueres for at finde ud af, om de stadig er gavnlige, efterhånden som der indsamles mere viden og omstændighederne ændres. Et vigtigt spørgsmål i forbindelse med screening er også, om det skal være store dele af befolkningen, der tilbydes undersøgelsen, eller om den skal være mere målrettet mod dem, der har kendt forhøjet risiko for at udvikle den pågældende sygdom.

HOVEDPUNKTER

- ✓ Tidligere diagnose giver ikke nødvendigvis et bedre resultat; sommetider gør det situationen værre.
- ✓ Et screeningsprogram skal kun sættes i gang, hvis der er solid dokumentation for dets gavnlige og skadelige effekter.
- ✓ At undlade at iværksætte et screeningsprogram kan være det bedste alternativ.
- ✓ Personer, der tilbydes screening, skal have objektiv information om gavnlige og skadelige virkninger.
- ✓ De gavnlige virkninger af screening overdrives ofte.
- ✓ Skadevirkningerne af screening nedtones eller ignoreres ofte.
- ✓ God formidling af gavn og skade ved screening er afgørende.

Hvordan skal vi håndtere usikkerhed om behandlingseffekter?

Dette kapitel handler om den usikkerhed, der næsten altid er omkring en påstået behandlingseffekt, uanset om det er en ny eller etableret behandling. Der er nok ikke mange, der vil sætte spørgsmålstegn ved, at man giver ilt til personer, som har fået et hjerteanfald, men det er i virkeligheden ikke videnskabeligt bevist, at det hjælper – tværtimod findes der en del dokumentation, der tyder på, at det kan være skadeligt. Denne usikkerhed er aldrig rigtigt blevet undersøgt,¹ og der findes mange andre eksempler på omstridte behandlingseffekter.

Dramatisk behandlingseffekt: sjældnen og let at spotte

Videnskabelig dokumentation er sjældent så entydig, at der ikke er tvivl om, hvorvidt en behandling virker eller ikke virker.² I sjældne tilfælde er vi ikke i tvivl, fordi virkningen er dramatisk og umiddelbar. Et eksempel på dette er den uregelmæssige hjerterytme, der kaldes ventrikelflimmer, hvor rytmen i muskelsammentrækningerne i hjertekamrene bliver hurtig og uregelmæssig. Dette er livstruende og kan medføre døden inden for få minutter. For at genoprette normal hjerterytme giver man et elektrisk stød med en hjertestarter (defibrillator) direkte mod brystkassen. Når denne behandling lykkes, ses effekten straks.

Af andre dramatiske virkninger (se også kapitel 6) kan nævnes tømning af smertefulde bylder, blodtransfusion ved chok forårsaget af alvorlig blødning og behandling med insulin (et hormon, der produceres af bugspytkirtlen) ved type 1-diabetes. Indtil 1920'erne indebar diabetes en væsentlig kortere levetid og stor lidelse, og patienterne visnede hen på grund af højt blodsukkerniveau, som ikke kunne kontrolleres. De første resultater fra dyreforsøg førte hurtigt til, at man begyndte at behandle patienter med insulin med stor succes. Virkningen var mirakuløs. Et andet eksempel fra dengang er brugen af rå lever – der senere viste sig at være en kilde til B12-vitamin – til patienter med pernicios anæmi (en type alvorlig blodmangel). Det er en livstruende tilstand, hvor antallet af røde blodlegemer falder til et katastrofalt lavt niveau og gør patienterne ligblege og udtalt svækkede. Da patienterne fik leverekstrakt, kom de sig hurtigt, og i dag behandles denne type blodmangel rutinemæssigt med B12-vitamin.

Laserbehandling af portvinsmærker (nævus flammeus)

De modernmærker, der går under navnet „portvinsmærker“, skyldes permanent udvidede blodkar i huden. De forekommer ofte i ansigtet og forsvinder ikke, men bliver ofte mørkere med tiden, og de kan være særdeles skæmmende. I årenes løb er et utal af behandlinger blevet afprøvet, deriblandt frysning, operation og stråling, men med lille effekt og mange bivirkninger. Da man begyndte at bruge laserbehandling, gav det imponerende resultater: Ofte ses der allerede en bedring efter en enkelt behandling, og skaden fra laservarmen på den omkringliggende hud er forbigående.³

Imatinib mod kronisk myeloid leukæmi (kræft i knoglemarven)

Man har også set imponerende resultater hos patienter, der har fået imatinib mod kronisk myeloid leukæmi.^{4,5}

Før imatinib blev lanceret i slutningen af 1990'erne, virkede standardbehandlingerne dårligt mod denne type leukæmi. Patienter, der ikke havde reageret på behandlingen, var de første, der prøvede dette nye middel, og prognosen så straks meget bedre ud. Imatinib stabiliserer sygdommen og ser ud til at have en væsentlig livsforlængende effekt sammenlignet med tiden før imatinib, samtidig med at

bivirkningerne for det meste er milde. Midlet blev førstevalg blandt behandlinger for denne sygdom.

„Kys barnet“-metoden

Enkle metoder kan også være meget effektive. Mindre børn stopper ofte små genstande op i næsen, fx perler. Men de kan have svært ved at puste ud gennem næsen for at få dem ud igen. Den uhyre enkle „kys barnet“-metode er effektiv til at få den drilske genstand ud og består i, at forælderen puster kraftigt i barnets åbne mund, som ved mund-til-mund-genoplivning, og samtidig lukker af med en finger for luften til det frie næsebor, så fremmedlegemet blæses ud.^{2,6}

Ny behandling af jordbærmærker

Behandlinger med dramatisk effekt opdages ofte ved en tilfældighed. Tag for eksempel hæmangiomer, også kaldet jordbærmærker, der ligesom portvinsmærker skyldes karmisdannelser eller umodne blodkar. Ved jordbærmærker klumper små blodkar sig sammen og danner en godartet tumor. Jordbærmærker dannes som oftest i hudens overflade, som regel på hoved- og halsområdet, men kan også forekomme på de indre organer, fx leveren. De kaldes jordbærmærker, fordi de har en klar rød farve og er hævede. De er som regel ikke synlige ved fødslen, men udvikler sig i løbet af de første leveuger. Mærkerne vokser sædvanligvis hurtigt i de første 3 måneder og aftager dernæst. Ofte er de forsvundet, når barnet bliver 5 år, og efterlader huden lidt lysere eller måske lidt rynket.

Det kan være nødvendigt at behandle jordbærmærker på grund af deres placering – eksempelvis hvis de sidder ved øjet eller blokerer luftvejene. Hvis der går hul på jordbærmærket, kan der gå infektion i det. Hos patienter med meget store jordbærmærker kan der endda opstå hjertesvigt, fordi hjertet skal pumpe så store mængder blod igennem blodkarrene i mærkerne.

Indtil for nylig var steroidpræparater den hyppigst brugte medicin ved svære jordbærmærker. Men i 2008 fik nogle læger ved en tilfældighed dramatiske resultater med en anden slags behandling. De var i gang med steroidbehandling af et spædbarn med et enormt jordbærmærke, som næsten dækkede hele ansigtet og højre øje. Men

på trods af denne behandling blev barnet ramt af hjertesvigt. De indledte derfor en behandling med propranolol, som er en almindelig behandling til denne hjertelidelse. Til deres store forbløffelse begyndte jordbærmærket at skrumpe inden for det første døgn, og i løbet af en uge var det skrumpet så meget, at barnet kunne åbne øjet. Efter 6 måneders behandling var jordbærmærket væk. I det følgende år gav lægerne propranolol til 12 børn med samme succes. De gode resultater er blevet genfundet af andre læger, og propranolol undersøges nu blandt et større antal spædbørn.^{7,8}

Mange små fremskridt skaber ikke overskrifter

„Forskning i sig selv er sjældent forsidestof, men hører hjemme på siderne med baggrundsstof, fordi de fremskridt, der gøres, sjældent er pludselige, epokegørende gennembrud. Forskningen bevæger sig fremad som mønstre og teorier, som understøttes af en mængde resultater fra mange forskellige discipliner på mange forskellige forklaringsniveauer. Til trods for dette er medierne fuldstændigt fokuserede på ‘nye gennembrud’.“

Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, p. 219.

Moderat behandlingseffekt: almindelig og sværere at påvise

De fleste behandlinger giver ikke store og dramatiske effekter, men kræver grundigt gennemførte kontrollerede forsøg for at kunne finde en effekt. Og sommetider har en behandling kun en dramatisk effekt under bestemte omstændigheder.

Selvom B12-vitamin utvivlsomt er effektivt mod pernicios anæmi (se ovenfor), er det fortsat uvist, om patienter skal have behandling hvert kvartal eller oftere. Det spørgsmål kan kun besvares gennem nøje kontrollerede forsøg, der sammenligner mulighederne. Og selvom man ved, at en hoftepatient kan smertelindres betydeligt ved at få en ny hofte, er det ikke lige så klart, hvilken slags hofteprotese der er

bedst – forskellen på dem er ikke altid så store. Men det er ikke desto mindre et vigtigt spørgsmål, for nogle proteser holder ikke så længe som andre. Også når det gælder laserbehandling af portvinsmærker (se ovenfor), er der meget at lære. Selvom laser stadig betragtes som den bedste behandlingsmulighed til portvinsmærker, forsøger forskere at finde ud af, hvorfor nogle portvinsmærker bliver mørkere igen efter nogle år, og om forskellig slags laser, eventuelt kombineret med nedkøling af huden, har forskellig virkning.^{9,10}

Et andet eksempel er aspirin, acetylsalicylsyre, der øger overlevelsen betydeligt hos personer, der har fået et hjerteanfald, hvis de får midlet med det samme. Men dette gælder altså for patienter, der i forvejen har en hjerte-kar-sygdom. At tage acetylsalicylsyre for at forebygge hjerteanfald og slagtilfælde hos raske kan gøre mere skade end gavn. De gavnlige virkninger – mindsket risiko for hjerteanfald, slagtilfælde og død som følge af hjerte-kar-sygdomme – skal vejes op mod risikoen for blødninger, især hjerneblødning og blødning i maven. Hos patienter, der allerede har en konstateret hjerte-kar-sygdom, vejer lægemidlets positive effekt klart tungere end risikoen for blødninger. Men for raske personer er det ikke en selvfølge, at blødningsrisikoen opvejes af de gavnlige virkninger ved acetylsalicylsyre (se kapitel 7).¹¹

Når læger er uenige

Ved mange sygdomme og lidelser hersker der stor usikkerhed om effektens størrelse for forskellige behandlinger, og om hvilke behandlinger der er bedst til hvilke patienter. Dette hindrer ikke en del læger i at have stærke meninger om behandlinger, på trods af at deres kolleger måske har den stik modsatte opfattelse. Dette kan føre til, at læger ordinerer fuldstændig forskellige behandlinger for en og samme lidelse.

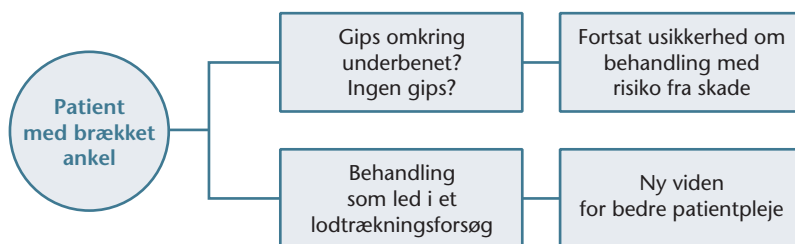
På et tidspunkt i 1990'erne var en af denne bogs forfattere, Iain Chalmers, på ferie i USA, hvor han brækkede anklen. Han blev behandlet af en ortopædkirurg, der gav ham en midlertidig skinne på. Lægen sagde, at så snart hævelsen havde lagt sig, ville han få gips på, som han skulle gå med i 6 uger. Da Iain kom hjem til Storbritannien

et par dage senere, tog han til en lokal klinik, hvor en ortopædkirurg uden tøven afviste denne plan. At lægge gips på var helt forkert ifølge den britiske læge. I lyset af denne åbenlyse faglige usikkerhed spurgte Iain, om han kunne deltage i et lodtrækningsforsøg (randomiseret forsøg), for at man kunne finde ud af, hvilken behandling der var bedst. Den britiske læge svarede, at sådanne forsøg var for folk, der var usikre på, om de havde ret eller ej – og han var sikker på, at han havde ret.

Hvordan kan to faglige vurderinger være så forskellige, og hvordan skal en patient kunne forholde sig til dette? Begge læger var hver især sikre på, hvad der var den rigtige fremgangsmåde. Men deres diametralt modsatte meninger afslørede den store usikkerhed, om hvordan et almindeligt brud skal behandles, der hersker inden for fagområdet. Fandtes der solid evidens for, hvilken behandling der var bedst? Og hvis der gjorde, kendte den ene eller ingen af de to ortopædkirurger denne evidens? Eller var det sådan, at ingen af dem vidste, hvilken behandling der var bedst? (Se figur).

Måske vægtede de to læger udfaldet af behandlingen forskelligt: Den amerikanske kirurg var måske mest optaget af at lindre smerten, siden han anbefalede gips, mens hans britiske kollega kan have været mere optaget af risikoen for tab af muskelmasse, eftersom det er det, der sker, når et ben eller en arm fikseres på den måde. Hvis det nu forholdt sig sådan, hvorfor var der så ingen af dem, der spurgte Iain, patienten, hvad der var vigtigst for ham? 20 år senere hersker der stadig tvivl om, hvordan denne meget almindelige skade skal behandles.¹²

Dette eksempel rejser flere spørgsmål. Fandtes der eksempelvis veludførte forsøg, der sammenlignede de to meget forskellige metoder, som ortopæderne anbefalede? Hvis der gjorde det, viste forsøgene så den relative forskel mellem de relevante udfald (fx færre smerter eller mindre tab af muskelmasse), som kunne være vigtigt for Iain eller andre patienter, som måske har andre behov end hans? Hvad nu, hvis der ikke fandtes nogen evidens, som kunne give den nødvendige information?



Figur 6. Hvad bør lægen gøre?

At håndtere usikkerhed: et spørgsmål om liv og død

At undlade at forholde sig til usikkerhed om behandlingseffekter kan forårsage megen unødvendig lidelse og død. Hvis man ved lanceringen af diazepam og fenytoin som midler mod kramper ved svangerskabsforgiftning (eklampsi) havde sammenlignet dem med magnesiumsulfat – som havde været brugt i årtier – kunne hundredtusinder af kvinder være sparet for lidelse og død. Et andet eksempel er behandling med steroidpræparater ved traumatisk hjerneskade: Hvis virkningen var blevet undersøgt, før denne behandling blev så udbredt, havde man kunnet undgå titusinder af unødige dødsfald. Dette er blot to af mange eksempler, der viser, hvorfor læger har et professionelt ansvar for at belyse usikkerhed omkring en behandlings virkning.”

Chalmers I. Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility?
Journal of the Royal Society of Medicine, 2007;100:440.

Uvildige forsøg med udbredte behandlinger kan spare mange lidelser og store udgifter, men kan også have ubehagelige konsekvenser for forskerne

„En stor tysk lægemiddelvirksomhed har kørt de store kanoner i stilling mod den danske professor Anders Perner fra Intensiv Terapiklinik på Rigshospitalet.

Lægemiddelvirksomheden Fresenius Kabi truer forskeren med et erstatningskrav i millionklassen som følge af, at Anders Perner har gennemført et studie, der viser, at en udbredt behandling mod svær blodforgiftning med lægemidlet 'hydroxyethylstivelse' kan fremprovokere nyresvigt og blødninger, som i værste fald kan slå patienten ihjel.

Videnskab.dk har tidligere skrevet om resultatet, der er publiceret i det højt rangerede lægevidenskabelige tidsskrift *The New England Journal of Medicine*.

Resultatet og den internationale publicering af det kan føre til, at hospitaler over hele verden holder op med at behandle patienter med akut blodforgiftning med denne type medicin, som blandt andre det tyske firma producerer.”

Wojcik J. Medicinalgigant angriber dansk forsker. Videnskab.dk, 20. juli 2012.

Nogle læger er helt på det rene med, hvad der bør gøres, når der ikke findes pålidelig dokumentation om virkningerne af mulige behandlinger, og er parate til at diskutere denne usikkerhed med patienterne. For eksempel har en specialist i slagtilfælde udtalt, at selvom forskning viser, at hans patienter ville klare sig bedre, hvis de blev behandlet på en afdeling for slagtilfælde, der bruger blodpropopløsende medicin, var det alligevel usikkert for mange typer patienter, om de burde få medicinen (se også kapitel 11). Når han diskuterede behandlingsmuligheder med sine patienter, forklarede han, at disse lægemidler kunne have flere gavnlige end skadelige effekter, men at de for nogle patienter kunne gøre mere skade end gavn. Under en samtale med en patient, som syntes, at skellet mellem gavnlige end skadelige effekter var uklart, forklarede han yderligere, hvorfor han mente, at han kun kunne anbefale den pågældende behandling, hvis den foregik inden for rammerne af en grundig og kontrolleret sammenligning, som kunne bidrage til at mindske usikkerheden.¹³ Der hersker fortsat usikkerhed om flere aspekter ved blodpropopløsende midler.¹⁴

Det er professionelt at informere om usikkerhed

„Et af de vigtigste tegn på professionalismisme [...] burde være evnen til at påvise og diskutere usikkerhed inden for lægevidenskaben. Hver dag står læger og andet plejepersonale over for usikkerhed omkring, hvordan sygdomme opstår og udvikler sig, om diagnoser og behandlingsmetoder. Men det er sjældent, at de iboende usikkerhedsmomenter på alle disse områder erkendes åbent, og der er læger, der helst ikke indrømmer, at de er usikre, især ikke over for patienterne. Usikkerheden er en vigtig drivkraft for medicinsk forskning for at forbedre folkesundheden, hvilket er centralt for forskningsrådets arbejde. I fremtiden bliver det stadig vigtigere, at lægerne tager højde for de samlede forskningsresultater inden for deres fagområde, så de ser, hvilke spørgsmål der stadig mangler svar på, og hvilken type forskning der allerede er i gang eller bør sættes i værk for at finde svarene på disse spørgsmål. Generelt vil professionalismisme for fremtiden omfatte et fokus på forskning, som er til gavn for patienterne. En del læger deltager selv aktivt i forskning, men alle bør opmuntres til at bidrage til forskningen og, hvor det er hensigtsmæssigt, involvere deres patienter i at sætte dagsordenen for forskningen samt anvende resultaterne af den i egen praksis.“

Fra: Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism, 2005.

Koffein ved vejrtrækningsproblemer hos for tidligt fødte børn

Store variationer i behandlingen af en bestemt tilstand er et tydeligt tegn på den faglige usikkerhed om de forskellige tiltags effekt. Og hvis der er en hævdevunden praksis, kan det tage lang tid, før eventuelle usikkerheder belyses i en fair test. Behandling med koffein af for tidligt fødte (præmature) børn er et rammende eksempel. For tidligt fødte børn har ofte svært ved at trække vejret rigtigt og stopper sommetider kortvarigt med at trække vejret, en tilstand, der kaldes apnø hos præmature og hyppigst rammer børn, der fødes før 34. graviditetsuge. I slutningen af 1970'erne opdagede man, at koffein reducerede risikoen for apnø, og en række børnelæger begyndte at bruge det som behandling.

Effekten af koffein var imidlertid omstridt. Selvom veludførte forsøg viste, at koffeinbehandling mindskede risikoen for apnø, mente mange børnelæger, at mange tilfælde ikke var tilstrækkeligt alvorlige til at berettige brugen af midlet, og nogle af dem var bekymrede for risikoen ved at behandle så små børn med koffein. Det betød, at nogle børn fik behandlingen, og andre ikke. Da denne udbredte tvivl til sidst blev undersøgt i et stort internationalt studie, over 30 år efter behandlingen først blev brugt, viste det sig, at denne simple behandling ikke kun mindsker vejrtrækningsproblemerne, men også – og det er meget vigtigt – øger sandsynligheden for, at børnene overlever uden at få cerebral parese (spastisk lammelse) eller forsinket udvikling. Havde man taget fat på denne usikkerhed fra starten, ville færre spædbørn have fået funktionsnedsættelser.^{15,16}

Antibiotika ved for tidlige (præterme) veer

Behandlinger, som man håber har gavnlige virkninger, og som antages at være uskadelige, kan i veludførte forsøg vise sig slet ikke at leve op til nogen af delene. Læger har de bedste intentioner, når de ordinerer en behandling, især når den kan give håb i en desperat situation. Der var eksempelvis en teori, der gik ud på, at en „stille“ (subklinisk) infektion kunne udløse for tidlige (præterme) veer og for tidlig fødsel. I håb om at forhindre dette udskrev læger antibiotika til en del gravide. Ingen anede, at det kunne medføre alvorlige problemer. Nogle kvinder ønskede selv at få antibiotika ud fra holdningen „lad os bare prøve det; det kan jo ikke skade“.

Da man endelig gennemførte et randomiseret forsøg med denne behandling, var resultatet ganske klart. For det første kunne man ikke finde nogen gavnlig effekt. Derudover var der efter 7 år en højere forekomst af spastisk lammelse og vanskeligheder med at tale, se og gå blandt de børn, der havde været udsat for antibiotika under deres mors graviditet, sammenlignet med børnene i kontrolgrupperne. Man havde ikke kendt denne risiko i alle de år, hvor antibiotika var blevet udskrevet til kvinderne uden videnskabelig dokumentation fra veludførte test af effekten. Som det ofte ses, gik det værre for dem, der fik en utilstrækkeligt dokumenteret behandling i „normal“ klinisk praksis, end dem, der fik samme behandling i forskningssam-

menhæng. Med andre ord var det mere risikabelt at få lægemidlet, når man ikke deltog i et veludført studie.^{17,18,19}

Læger om at gætte ved ordinerings af behandling

I en fiktiv samtale mellem to læger siger den ene: „En masse af det, vi gør, er rent gætteri, og jeg tror ikke, at hverken du eller jeg har det særligt godt med det. Den eneste måde, hvorpå vi kan finde ud af, om noget virker, er ved hjælp af et veludført studie, og det er ikke altid muligt, så hvad gør vi så? Vi gør det, vi tror er rigtigt. Og jeg er sikker på, at det mange gange er okay – fordi vi har klinisk erfaring og så videre. Andre gange er der lige så stor chance for, at vi gør det forkerte som det rigtige, men fordi det, vi gør, ikke bliver kaldt et studie, er der ingen, som kontrollerer det, og ingen af os lærer noget af det.“

Efter Petit-Zeman S. *Doctor, what's wrong? Making the NHS human again.* London: Routledge, 2005, pp. 79-80.

Brystkræft

Behandling af brystkræft (se kapitel 3) er endnu et eksempel på faglig usikkerhed. Der er stor variation i brugen af kirurgi, strålebehandling og kemoterapi. Det er stadig uklart, hvilken behandling der er bedst til brystkræft i tidlige stadier eller for såkaldt „carcinoma in situ“ i brystet^{20,21} (som i virkeligheden ikke er kræft, men celleforandringer der ligner kræft, og som undertiden udvikler sig til „rigtig“ kræft), og det samme gælder spørgsmålet om, om der overhovedet skal fjernes lymfeknuder i armhulen, og i givet fald hvor mange.²² Som om dette ikke var nok, er der en række andre vigtige spørgsmål af særlig interesse for patienterne, der endnu ikke er tilstrækkeligt undersøgt, fx hvordan man lindrer den voldsomme træthed, der rammer mange i forbindelse med behandlingen, eller hvordan man bedst behandler de smertefulde og funktionsnedsættende lymfødemer i armen efter operation eller strålebehandling i armhulen.

At tackle usikkerhed om behandlingseffekter

Hvad er så næste skridt? En læge, der behandler patienter med en bestemt metode, skal kunne trække på den bedste og nyeste viden om den pågældende behandling, baseret på andres erfaringer og systematiske oversigter af alle de veludførte forsøg, der findes. Når lægen har gjort dette, men måske stadig er i tvivl om behandlingen, skal lægen være parat til at tale med patienten om det og forklare hvorfor. Patienten og lægen kan så drøfte mulighederne sammen med udgangspunkt i patientens ønsker og værdier. En sådan samtale kan afdække yderligere uklarheder, som der skal følges op på. Man skal i fællesskab nå frem til en forståelse af usikkerheden, for at behandlingerne skal kunne blive bedre og sikrere. Usikkerhed er dermed en forudsætning for udvikling, ikke en indrømmelse af „nederlag“. Denne konstruktive holdning til usikkerhed formidles i flere faglige vejledninger. I Storbritannien opfordres læger i vejledningen *Good Medical Practice* til at „bidrage til at fjerne usikkerhed omkring behandlingseffekter“ som en måde at forbedre lægers praksis på.²³ For at opnå dette er det vigtigt, at patienter og læger samarbejder om at planlægge bedre forskning (se kapitel 11).

Behandling som led i et veludført forsøg

Hvad gør man, hvis der hersker betydelig usikkerhed om effekten af nye eller gamle behandlingsmetoder, fordi de ikke er blevet ordentligt vurderet? Et indlysende svar er at følge eksemplet ovenfor med lægen, som behandlede patienter med slagtilfælde: Tal om usikkerheden, og tilbyd kun utilstrækkeligt undersøgte behandlinger inden for rammerne af et forskningsprojekt, som har til formål at få mere viden om ønskede og uønskede virkninger af behandlingen.

En forsker i medicinsk etik udtrykker det sådan her:

„Hvis vi ikke er sikre på de forskellige behandlings gavnlig virkning, kan vi heller ikke være sikre på fordelene ved at anvende en bestemt behandling til en bestemt patient. Det virker derfor ulogisk og uetisk at insistere på den ene eller den anden behandling, før der foreligger et relevant klinisk forsøg. Svaret på spørgsmålet om, hvad

der er den bedste behandling til en patient, er derfor: 'forskningsstudier'. Forskningsstudiet er behandlingen. Er det et forsøg? Ja. Men det eneste, der menes med det, er, at beslutningen træffes under usikkerhed, og at der indsamles data. Spiller det nogen rolle, at valget er „tilfældigt“? Logisk set, nej. Når alt kommer til alt, er der vel næppe nogen bedre måde at træffe et valg på under usikkerhed?“²⁴

At tilbyde behandling som et led i veludførte forsøg kan have stor betydning for, hvordan det går patienterne. Historien om børneleukæmi er et opsigtsvækkende eksempel på dette. Indtil 1960'erne døde stort set alle børn med leukæmi, kort efter diagnosen blev stillet. I dag overlever cirka 85 ud af 100. Dette skyldes, at mange af børnene har deltaget i forsøg, hvor den traditionelle behandling er blevet sammenlignet med en ny variant af denne behandling.²⁵ Deltagelsen i forsøg som disse har derfor ført til, at man hele tiden har fundet frem til endnu bedre behandlingsmuligheder for børn med kræft. For de fleste børn er det bedste behandlingsvalg derfor at deltage i sådanne forsøg.

Kan patienter håndtere usikkerhed?

„Hvor står vi så, når det gælder om at håndtere usikkerhed om behandlingseffekten? [...] Til trods for den gængse opfattelse, at patienter er medspillere i medicinsk forskning og egen behandling, er en del læger tilbageholdende over for at tage et komplekst spørgsmål som usikkerhed om behandlingsmetoder op. Nogle er ganske enkelt bange for at fremkalde angst hos patienten – uden tvivl en ægte bekymring, men samtidig også formynderisk. Andre forsøger at forsvare sig med, at det er en balancegang mellem to etiske argumenter: Om den etiske forpligtelse til at fortælle sandheden også omfatter at være åben omkring usikkerhed kontra den moralske forpligtelse til at beskytte patienten mod følelsesmæssig belastning. Er patienter klar til at leve med usikkerhed? Det må vi finde ud af. Måske er mennesket stærkere, end lægerne tror.“

Evans I. More nearly certain.

Journal of the Royal Society of Medicine, 2005;98:195-6.

Hvis der ikke foreligger et relevant forsøg, bør man i det mindste registrere resultaterne af nye og ikke testede behandlinger efter en standardiseret metode, fx ved hjælp af tjeklister med punkter, som omfatter laboratorieprøver og andre undersøgelser, der foretages for at stille en diagnose, og følge op på behandlingsresultatet. Oplysningerne fra tjeklisterne kan også registreres i en database, som det sker i kliniske forsøg (se kapitel 8). På den måde kan resultaterne bidrage til den samlede viden og være til gavn for både de patienter, som får den nye behandling, og for alle andre. Der er allerede investeret enorme summer i IT-systemer i sundhedssystemet. Disse systemer burde kunne anvendes til at bearbejde information til gavn for patienter og samfundet (se også kapitel 11).²⁶

Hvad er vigtigst – forbedret viden om fremtidige patienters behandling eller ejerskab til sundhedsoplysninger?

Som tingene er i dag, kan man ikke selv bestemme, hvorvidt forskerne skal have adgang til ens sundhedsoplysninger. Men da udviklingen går mod, at oplysningerne bliver flere og mere detaljerede i fremtiden, og vi i forvejen er et af de folkefærd i verden, der har flest oplysninger liggende om os selv i registre og databaser, er spørgsmålet ifølge Etisk Råd, hvorvidt borgerne selv skal kunne vælge, om deres oplysninger må bruges:

„Det er en intervention i borgernes liv at bruge deres private sundhedsoplysninger. Derfor kan man argumentere for, at den enkelte borger skal give sit samtykke, før forskerne må bruge dem,” sagde Thomas Ploug, formand for Etisk Råds arbejdsgruppe om sundhedsdata og professor ved Institut for Kommunikation ved Aalborg Universitet, til en debatdag om sundhedsdata på Christiansborg.

„Man kan også argumentere for, at mere data og øget adgang vil forbedre forskningen, hvilket vil give en bedre behandling af patienterne. Vi bør debattere disse dilemmaer.”

Abildlund A. Hvor meget må forskerne vide om din sundhed?
Videnskab.dk 14. december 2014.

Hvis man skulle gøre noget mere ved usikkerheden omkring behandlingseffekter, skal der forandringer til. Dette er noget, vi diskuterer senere i bogen (se kapitel 11 og 12), især vigtigheden af at involvere patienterne i højere grad. Der er imidlertid en ting, som vi allerede har været inde på, og som vi vil understrege her. Når man ved for lidt om effekten af en bestemt behandling, kan man øge sin viden ved at tilbyde behandlingen inden for rammerne af et konkret forsøg, til man ved mere om gavn og eventuelle skadevirkninger. Men de systemer, der regulerer forskningen, kan i sig selv blive en hindring for sådan en risikoreducerende tilgang (se kapitel 9).

For over 30 år siden irriterede det en britisk børnelæge, at han skulle søge om tilladelse til at give et nyt godkendt lægemiddel til halvdelen af sine patienter (altså for at undersøge behandlingens effekt i et videnskabeligt forsøg ved at give halvdelen af patienterne den nye behandling og den anden halvdel standardbehandlingen), mens han ikke skulle have tilladelse til at udskrive det nye middel til alle som en standardbehandling.²⁷ Denne manglende logik dukker stadig op indimellem og modarbejder læger, som ønsker at mindske usikkerheden omkring behandlingerne, og fører til, at sundhedspersonale hindres i at skabe viden baseret på erfaring fra patientbehandlingen. Som den amerikanske sociolog Charles Bosk engang sagde: „Alt kan accepteres, så længe vi lover ikke at lære af vores erfaringer.“

Det kræver dygtighed og en vis portion ydmyghed hos en læge at kunne være åben om usikkerhed. Mange føler sig utilpasse, når de prøver at forklare mulige deltagere i et klinisk forsøg, at ingen ved, hvilken metode der er bedst. Men der er sket en ændring i samfundets holdning til lægestanden, og folk giver arrogante læger, der „leger Gud“, det glatte lag. De læger, vi uddanner i dag, skal turde indrømme, at de er mennesker, og at de har brug for, at patienterne deltager i forskningen for at sikre mere viden og dermed sikkerhed omkring valg af behandling (se kapitel 11 og 12).

Den største hindring for mange læger og patienter er manglende kendskab til, hvad der kendetegner et veludført behandlingsforsøg, et tema, vi kommer ind på i næste kapitel (se kapitel 6).

HOVEDPUNKTER

- ✓ Det er sjældent, at en behandling har en dramatisk effekt.
- ✓ Det er almindeligt, at der er usikkerhed om effekten af behandlingerne.
- ✓ Det er almindeligt, at forskellen på effekten af forskellige behandlinger er lille, og det er vigtigt, at den påvises i pålidelige forsøg.
- ✓ Hvis ingen kender svaret på et vigtigt spørgsmål om en behandlings effekt, skal der tages initiativ til at mindske denne tvivl.
- ✓ Der kan gøres meget mere for at få patienter til at hjælpe med at besvare vigtige spørgsmål om effekten af behandlingerne.

Fair test af behandlinger

Principperne, der ligger til grund for en fair test, er måske ikke velkendte for mange læsere, men de er i bund og grund ret enkle. En stor del af vores daglige intuitive syn på verden bygger på de samme grundprincipper. Trods dette tages emnet sjældent op i skoleundervisningen, og når det sker, fremstilles det ofte som meget indviklet. Derfor er det ikke overraskende, at nogle undgår emnet og tror, at det er alt for svært for dem. Vi håber, at dette og de to næste kapitler vil overbevise dig om, at du faktisk allerede kender de vigtigste principper, og at du vil forstå, hvorfor de er så vigtige. Læsere, der gerne vil fordybe sig i dette emne, kan finde yderligere materiale på www.testingtreatments.org og i James Lind Library på www.jameslindlibrary.org.

Hvorfor er der brug for fair test?

Naturen som helbreder

Mange helbredsproblemer forværres uden behandling, og nogle går over af sig selv – det vil sige, at de er „selvbegrænsende“. En forsker, der deltog i en undersøgelse af en foreslået behandling for forkølelse, udtrykte det sådan: „Hvis en forkølelse behandles intensivt, går den over på syv dage, og hvis man lader den være, tager det en uge.“¹ Sagt mere kynisk: „Det er kroppen, der læger, men lægen, som får honoraret.“ Desuden kan det rent faktisk forholde sig sådan, at en behandling forværrer situationen.

Det er netop, fordi mennesker ofte bliver raske igen uden behandling, at sygdommens ubehandlede naturlige forløb skal tages med i betragtning i et forsøg. Tænk på alle de gange, du har haft ondt i halsen eller i maven eller har haft et hududslæt, der er gået over af sig selv uden behandling. Hvis du havde fået behandling, ville du sikkert have troet, at det var behandlingen, der fik symptomerne til at forsvinde. Viden om en sygdoms naturlige forløb og dermed sandsynligheden for, at den vil gå over af sig selv (spontan bedring), kan hindre brugen af unødige behandlinger og fejlagtig tro på, at udokumenterede behandlinger virker.

Det er nemt at give en behandling æren for, at symptomer går over

„Jeg var engang inviteret som taler til en konference i Firenze. Jeg ville meget gerne se Uffizierne med renæssancemalerierne, der er så berømte, men havde desværre fået et voldsomt hold i ryggen. Til aftenens middag for de inviterede talere sad jeg tilfældigvis ved siden af en akupunktør, der var så venlig at tilbyde mig en gratis behandling. Den næste dag var holdet i ryggen forsvundet, og jeg kunne se Uffizierne uden nogen som helst problemer. Det, der gør historien interessant, er, at jeg havde sagt nej tak til akupunktørens tilbud. Hvis jeg derimod havde sagt ja, ville jeg i dag sandsynligvis have haft et noget mere positivt indtryk af akupunktur.“

Sammenfatning fra: Professor Richard Dawkins interviewer professor Michael Baum til Channel 4's programserie „Enemies of reason“, 2007.

Når symptomer på en sygdom kommer og går, er det ekstra svært at afgøre, hvilken effekt forskellige behandlinger har. Gigtpatienter vil fx oftest søge hjælp, når de oplever en opblussen af sygdommen, der vil klinge af igen af sig selv. Uanset om de i den forbindelse modtager traditionel eller alternativ behandling, og uanset om den er effektiv eller ej, vil smerterne sandsynligvis aftage, når patienterne har fået den, af den simple grund, at gigten går i ro igen. Det er forståeligt, at læger meget ofte giver behandlingen (og dermed sig selv) æren for den bedring, der kommer, selvom behandlingen slet ikke spiller

nogen rolle. Og hvis man som patient har betalt for en behandling, vil man også gerne tro på, at den var effektiv.

Hvad var det, der virkede?

„[...] det hævdes at være blevet bevist, at mange mennesker kureres for forskellige sygdomme ved at indtage tobak, og at ingen nogensinde har taget skade af dette. Denne påstand bunder først og fremmest i en stor misforståelse og også en uhyrlig absurditet: [...] når personen har nået kulminationen af sygdommen og i det øjeblik indtager tobak, og sygdommen derefter udvikler sig naturligt ved at klinge af, så personen får det godt igen, må det i sandhed være tobakken, der har udvirket miraklet.“

James Stuart, konge af Storbritannien, Frankrig og Irland. A counterblaste to tobacco. I: *The workes of the most high and mightie prince, James*. Udgivet af James, biskop af Winton og domprovst i Hans Majestæts kongelige kapel. London: trykt af Robert Barker og John Bill, Printers to the Kings most excellent Majestie, 1616, pp. 214-222.

Optimisme og ønsketænkning har positiv effekt

I dag ved vi mere om de psykologiske årsager til, at man tror, at det er behandlingen, der gør, at man har fået det bedre. Vi har alle en tendens til at antage, at hvis en hændelse følger efter en anden, så er det den første, som forårsager den anden. Og vi ser gerne mønstre, som ikke er der – et fænomen, der kan ses på områder lige fra aktiekurser, basketball og det at slå plat og krone. Vi er også tilbøjelige til at se det, vi forventer at se – „at tro det er at se det“. Alt, hvad vi ser, som kan bekræfte os i vores opfattelse, styrker vores overbevisning om, at vi har ret. Samtidig er der risiko for, at vi ikke erkender eller accepterer information, der modsiger vores opfattelse, sådan at vi lukker øjnene for den. Dette sker ofte ubevidst.

At tro er at se

Den britiske læge Richard Asher har skrevet følgende i et af sine essays for læger:

„Hvis man er fuldstændig overbevist om værdien af den behandling, man ordinerer, selvom kontrollerede forsøg viser, at den er uden nogen effekt, vil resultatet blive meget bedre, patienten vil få det meget bedre, og ens indtægt vil også øges. Jeg tror, at det er årsagen til, at enkelte mindre begavede, men godtroende medlemmer af vores profession har så bemærkelsesværdig succes, og derudover også, at mange fashionable og fremgangsrige læger ikke bryder sig om statistik og kontrollerede forsøg.“

Asher R. Talking sense (Lettsomian lecture, 16. feb. 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol. LXXV, 1958-59. Optrykt i: Jones FA (red.). *Richard Asher talking sense*. London: Pitman Medical, 1972.

De fleste patienter og læger håber selvfølgelig, at behandlingen hjælper. Vi kan komme til den konklusion, at noget virker, fordi det ganske enkelt passer med vores overbevisning om, at det *burde* virke. Vi undlader at lede efter information, som strider imod vores overbevisning, eller afviser den ligefrem. Disse psykologiske mekanismer forklarer også, hvorfor patienter, der tror, at en behandling vil hjælpe, kan opleve en lindring af deres symptomer, selvom behandlingen rent faktisk indeholder et inaktivt stof (kendt som placebo). Man kan føle det, som om man har det bedre efter at have fået placebotabletter, injektioner med saltvand, behandlinger med elektriske apparater, der ikke var tændt, og operative indgreb, hvor man ikke har fået foretaget andet end at få lavet et lille snit i huden, der så er blevet lukket med et par små sting.

Man skal aldrig skue hunden på hårene

Et eksempel er en test, der sammenlignede forskellige slankekur. Forskere rekrutterede deltagere blandt seere, der fulgte et populært tv-program, og som gerne ville tabe sig. Deltagerne blev sat på én af 6 forskellige diæter. En af disse var *bai lin-te*, som var markeds-

ført som en effektiv måde at tabe sig på. Deltagernes gennemsnitlige kropsvægt faldt i alle 6 grupper, vægttabet var dog større i nogle grupper end i andre. Da resultaterne blev præsenteret i tv, blev det afsløret, at en af diæterne, gulerodskuren, slet ikke var en slankekur. Den var blot taget med for at være en slags målestok for den del af vægttabet, som ikke skyldtes de seks diæter, men ændringer i spisevaner, der var udløst af andre faktorer, fx deltagelse i et tv-program, der handler om at tabe sig, og som havde fået deltagerne til at spise anderledes.²

Hvis patienterne mener, at noget hjælper dem, er det så ikke godt nok? Hvorfor er det nødvendigt at bruge penge på og gøre sig besvær med at forske for at forsøge at vurdere en behandlings virkninger mere formelt og finde ud af, om den faktisk hjælper, og i givet fald *hvordan*? Tv-programmet viste, at vi er nødt til at undersøge behandlingerne ordentligt. Det er der mindst to grunde til. Den første er, at når vi bruger behandlinger, som ikke virker, kan vi glemme at bruge de behandlinger, som virker. En anden grund er, at alle behandlinger har skadevirkninger, nogle på kort sigt, andre på langt sigt, og andre igen har skadevirkninger, som vi endnu ikke har opdaget. Patienterne skal spares for unødige skadevirkninger ved behandlinger, der alligevel ikke virker. Det er derfor vigtigt at kortlægge, hvilke behandlinger som sandsynligvis ikke vil hjælpe, eller som kan gøre mere skade end gavn. Forskning kan også afdække vigtig viden om, hvordan behandlingerne virker, og på den måde vise vejen til at udvikle bedre og sikrere behandlinger.

Forskning i behandlingseffekter er relevant overalt, men måske især i samfund, der forsøger at fordele sundhedssystemets ressourcer retfærdigt via et offentligt sundhedsvæsen. Der skal man hele tiden afgøre, hvilke behandlingsmetoder der giver mest valuta for pengene og størst gavn. Hvis nogle patienter får en behandling, som ikke har en dokumenteret gavnlig effekt, kan det betyde, at andre patienter ikke får adgang til behandlinger, som har dokumenteret gavnlig effekt.

Det betyder ikke, at det ikke er vigtigt, hvad patienter og sundhedspersonale mener og tænker om behandlingseffekter. De er faktisk ofte udgangspunktet for forskning i nye behandlinger, der ser

lovende ud. Hvis man følger op på denne ukontrollerede erfaring med systematisk forskning, kan man sommetider finde nyttige virkninger og sommetider skadevirkninger ved en behandling. Fx var en kvinde, der var blevet behandlet med lægemidlet diethylstilbøstrol (DES) under sin graviditet 20 år tidligere, den første, der påpegede, at dette måske var årsagen til datterens sjældne kræft i skeden (se kapitel 2). Og da patienterne beskrev, at de uventet havde fået rejsning af et nyt lægemiddel mod hjertesygdom, kunne de ikke forestille sig, at denne observation ville føre til et af de bedst sælgende lægemidler nogensinde – sildenafil (Viagra) mod impotens.

Man bør altså lytte til enkeltpersoners opfattelse af, hvilke effekter behandlinger har, men det er sjældent nok til at drage pålidelige konklusioner om gavnlige og skadelige effekter. Og det er slet ikke nok til at anbefale behandlingerne til andre.

Hvad er fair forsøg så?

Folk ved godt, at man ikke kan tro på alt, hvad medierne bringer om medicinske fremskridt. Desværre er det også sådan, at man skal tage forskningsresultater, der publiceres i tilsyneladende velrenommerede videnskabelige tidsskrifter, med et gran salt. Vildledning og overdrevne påstande om behandlingseffekter er almindelige, og det er vigtigt at kunne vurdere, hvor pålidelige disse påstande er.

Vi risikerer to ting, hvis vi ukritisk stoler på artikler om behandlingseffekter. Den ene er, at vi fejlagtigt konkluderer, at gode behandlingsmetoder ikke virker eller tilmed er farlige. Den anden er, at vi fejlagtigt konkluderer, at behandlinger gør gavn, når de i bund og grund ingen effekt har eller ligefrem er skadelige.

Fair forsøg drejer sig om at opnå pålidelig information om gavnlige og skadelige effekter af behandlinger ved at mindske risikoen for fejl (skævheder/bias); tage hensyn til tilfældighedernes spil; og sætte resultaterne i perspektiv ved at sammenholde dem med resultaterne fra andre lignende forsøg. Dette og de to næste kapitler handler om disse tre grundlæggende kendetegn ved fair forsøg.

Sammenligneligt eller ej?

Sammenligning er nøgleordet

Det handler om at sammenligne. Patienter og læger kan fx opleve, at én behandling giver et andet resultat end andre behandlinger. Nogle gange foretages sammenligningerne på mere systematisk vis. Allerede i 800-tallet sammenlignede den persiske læge Abu Bakr Muhammad ibn Zakariyya al-Razi, hvordan det gik for patienter med tidlige symptomer på meningitis, når de blev behandlet med eller uden åreladning, for at se, om behandlingen virkede.

Almindeligvis sammenligner man grupper af patienter, som har fået forskellige behandlinger. Hvis sådanne sammenligninger skal være pålidelige, skal man sikre sig, at den eneste systematiske forskel mellem grupperne af patienter er den behandling, de har fået. Denne forudsætning er ikke ny. Før James Lind begyndte sin sammenligning af 6 behandlinger af skørbug om bord på skibet Salisbury i 1747, var han (i) omhyggelig med at udvælge patienter, som var i samme stadie af denne ofte dødelige sygdom; (ii) han sikrede sig, at patienterne fik samme basiskost; og (iii) han sørgede for, at de var indkvarteret under de samme forhold (se kapitel 1). Lind forstod, at andre faktorer end selve behandlingen kunne have betydning for patienternes chancer for at blive raske.

Det ville have været en misvisende, skævvredet sammenligning at give en af behandlingerne, som blev brugt mod skørbug – fx svovlsyre, som blev anbefalet af Den Kongelige Lægeforening – til søfolk, der var mindre syge, og som befandt sig i et tidligere sygdomsstadie, da studiet begyndte, og en anden behandling – fx citrusfrugter, som blev anbefalet af en del søfolk – til dem, der allerede var døende. Dette ville have givet indtryk af, at svovlsyre var bedre, selvom det faktisk var værre. Skævheder (bias) som disse kan opstå, hvis man ikke er omhyggelig med at sikre, at alle de forhold, der kan påvirke resultatet, er de samme i de grupper, man sammenligner.

Behandlinger med dramatisk effekt

Indimellem sker det, at patienter reagerer så kraftigt på en behandling og på en måde, der afviger markant fra sygdommens naturlige

forløb, at man kan konkludere med sikkerhed, at behandlingen virker, uden at man behøver at gennemføre randomiserede forsøg (se kapitel 5).³ For en patient med en sammenklappet (punkteret) lunge er bedringen så tydelig, når man stikker en kanyle i brystet og lader den indestængte luft slippe ud, at der ikke hersker nogen tvivl om gavnen af behandlingen. Andre eksempler på dramatiske effekter er morfin mod smerter, insulin mod diabetisk koma og kunstige hofter mod smerter ved slidgigt. Skadevirkninger kan også være dramatiske. Nogle gange kan lægemidler udløse dødelige allergiske reaktioner; et andet eksempel er de sjældne misdannelser af arme og ben, som thalidomid forårsagede (se kapitel 1).

Men det er sjældent, at behandlingseffekter, positive som negative, er særligt dramatiske. De fleste behandlingseffekter er mere beskedne, men er stadig vigtige at kende til. Det er fx nødvendigt med omhyggeligt gennemførte forsøg for at finde ud af, hvilke morfindoser der er effektive uden at være for farlige, eller for at vurdere, om kunstigt fremstillet insulin er bedre eller ringere end animalsk insulin. Det samme gælder spørgsmålet om, om en ny slags hofteprotese, der er 20 gange dyrere end det billigste alternativ, er prisen værd ud fra patientens synspunkt. Det gælder om at undgå skæve sammenligninger og de fejlagtige konklusioner, man risikerer at drage ud fra dem.

Behandlinger med moderat, men vigtig effekt

Kan man sammenligne patienter, som får en behandling i dag, med en lignende gruppe patienter, som tidligere har fået andre behandlinger for samme sygdom?

Forskere sammenligner sommetider en gruppe patienter, som får en ny behandling, med en tidligere, lignende gruppe af patienter, som har fået en anden behandling for samme sygdom. Dette kan give pålidelig viden, hvis behandlingseffekten er dramatisk, fx når en ny behandling betyder, at patienter overlever en sygdom, der tidligere altid var dødelig. I situationer, hvor forskellen mellem behandlingerne er mindre dramatisk, er sammenligninger med „historiske kontrolgrupper“ sædvanligvis meget misvisende. Selvom forskerne anvender statistiske metoder for at korrigere for, at betingelserne dengang og nu ikke er de samme, kan disse justeringer kun tage højde for de træk

hos patienterne i kontrolgrupperne og forholdene i øvrigt, som man ved noget om, fordi de er skrevet ned. Det gør, at man aldrig kan være sikker på, at historiske sammenligninger er pålidelige.

Problemet kan illustreres ved at sammenligne resultaterne af samme type behandling, brugt til den samme slags patienter, men på forskellige tidspunkter. En oversigtsartikel beskrev 19 forskellige behandlinger af patienter med fremskreden lungekræft og sammenlignede den årlige dødelighed hos samme type patienter, som havde fået præcis den samme behandling for år tilbage eller på et senere tidspunkt. Eftersom behandlingen i hver af de 19 sammenligninger var den samme, burde dødeligheden også være nogenlunde den samme, men det viste sig, at forskellen var markant: Den årlige dødelighed varierede mellem at være 24 % lavere og helt op til 46 % højere.⁴ Forskellene kunne ikke skyldes, at behandlingen var blevet ændret, for det var den ikke, og man havde heller ikke medtaget en anden slags patienter. Forskellene skyldtes ukendte forskelle mellem patienterne eller andre uregistrerede ændringer over tid (fx bedre patientpleje eller kontrol med infektioner), altså ukendte faktorer, som sammenligningen ikke kunne tage højde for.

Kan man sammenligne tilsyneladende ens grupper af patienter, som har fået forskellig behandling i samme tidsperiode?

En metode, der sommetider anvendes, er at sammenligne tilsyneladende ens grupper af patienter, som har fået forskellig behandling nogenlunde samtidig. Men selv dette kan være vildledende. På samme måde som med de historiske kontrolgrupper er det ikke sikkert, at grupperne, der sammenlignes, og forholdene i øvrigt, var tilstrækkeligt ensartede, før patienterne begyndte på de forskellige behandlinger – med andre ord, om grupperne virkelig er sammenlignelige. På samme måde som med historiske kontrolgrupper kan forskerne ved hjælp af statistiske justeringer forsøge at udligne alle de forstyrrende forskelle mellem grupperne, men det kræver, at alt, som kan påvirke udfaldet, er blevet noteret og tages med i beregningen. Det er utroligt sjældent, at disse forudsætninger er opfyldt, så den slags studier bør altid tolkes meget varsomt. Det kan få katastrofale følger, hvis man vælger at tro på dem.

Hormonbehandling er et godt eksempel på dette. Kvinder, der havde fået hormonbehandling under og efter overgangsalderen, blev sammenlignet med tilsyneladende tilsvarende kvinder, der ikke havde fået hormonbehandling. Studiet viste, at hormonbehandling reducerede risikoen for hjerteanfald og slagtilfælde, hvilket havde været en kærtkommen nyhed, hvis den var rigtig. Men det var den desværre ikke. Efterfølgende sammenligninger i randomiserede forsøg, der sikrede, at grupperne virkelig var sammenlignelige, viste, at hormonbehandling havde præcis den modsatte effekt: Forekomsten af hjerteanfald og slagtilfælde steg (se kapitel 2). Den tilsyneladende forebyggende effekt på hjerteanfald og slagtilfælde, som blev konstateret i den første undersøgelse, skyldtes, at de kvinder, der havde valgt at bruge hormonbehandling, havde et bedre helbred end de, der ikke tog hormoner. Forskning, der ikke sikrer, at det, der sammenlignes, vitterligt er sammenligneligt, kan skade tusindvis af mennesker.

Som erfaringerne med hormonbehandling viser, er det bedst at sikre sig, at grupperne ligner hinanden, før behandlingen indledes. Det gælder både kendte og målbare faktorer som køn, alder og sygdommens sværhedsgrad, men også ukendte og ikkedokumenterede forhold, som kan påvirke helbredet såsom kostvaner, motion, rygning, job og andre sociale faktorer. Det er altid vanskeligt – og ofte umuligt – at være sikker på, at grupperne, der sammenlignes, ligner hinanden tilstrækkeligt meget, medmindre man trækker lod om, hvilken gruppe hver patient skal havne i.

Det afgørende spørgsmål er, om forskelle i resultatet er et udtryk for forskelle i effekten af *behandlingerne*, der bliver sammenlignet, eller for forskelle mellem *patienterne* i grupperne, der sammenlignes.

Tilfældig forhåndsbestemt fordeling til behandlingsgrupper

I 1854 viste Thomas Graham Balfour, der var militærlæge på et krigsbørnehjem, hvordan man kunne sætte behandlingsgrupper sammen, så man sikrede, at de var sammenlignelige. Balfour ønskede at finde ud af, om belladonna forebyggede skarlagensfeber hos børn, som det blev hævdet. For ikke at blive beskyldt for at vinkle sin test valgte han, at hvert andet barn skiftevis skulle have og ikke have midlet.⁵

Denne metode med skiftevis fordeling er en af flere til at forsøge at skabe sammenlignelige kontrolgrupper, uden skævvridning – og det er et grundlæggende princip i fair test. Det øger sandsynligheden for, at grupperne er ens, ikke kun i forhold til kendte og dokumenterede vigtige egenskaber, men også for faktorer, der ikke måles, men som alligevel kan påvirke behandlingsresultatet, og som det er umuligt at lave statistiske korrektioner for.

For at sikre en fair og lige fordeling til de forskellige behandlingsgrupper, som skal sammenlignes, er det vigtigt, at de, der udformer forsøgene, sikrer sig, at læger og patienter ikke ved eller kan forudsige, hvilken behandling den næste patient skal have. Hvis de ved det, kan de være fristede til, bevidst eller ubevidst, at foretrække en af behandlingerne. Hvis en læge fx ved, at den næste patient på deltagerlisten vil få placebo, kan lægen måske komme til at fraråde en alvorligt syg patient at deltage i forsøget, for hellere at vente på en patient, der ikke er nær så syg. Så selvom det er *planlagt* at gennemføre en fair fordeling af personer, kan den *faktiske* fordeling til de forskellige grupper kun blive fair, hvis lægen ikke ved, hvilken behandling den næste patient skal have. På den måde vil ingen kunne blive fristet til at afvige fra den planlagte fordeling. Såkaldt alternerende allokering, som Balfour benyttede, accepteres derfor ikke længere som metode til tilfældig fordeling.

En sådan skjult fordeling foretages ved at basere fordelingen på en lodtrækning (randomisering), og dernæst holde planen hemmelig. Der er flere metoder til at holde fordelingsplanen hemmelig. Fordelingen kan foretages per telefon eller via computer, når det er blevet bekræftet, at en patient opfylder kriterierne for at deltage i forsøget. En anden metode er at bruge nummererede kuverter, der hver især indeholder information om, hvilken behandling den pågældende skal have. Når det afgøres, at en patient opfylder kriterierne for at deltage i forsøget, åbnes kuverten, der indeholder information om, hvilken behandling lige netop denne patient skal have. Hvis dette system skal fungere, må kuverterne ikke være gennemsigtige, så lægen kan snyde ved at holde dem op mod lyset for at se, hvad der står i dem. Det er dog alligevel ikke nogen fuldt pålidelig metode med uigennemsigtige kuverter. Fx kan en læge sprætte flere kuverter op

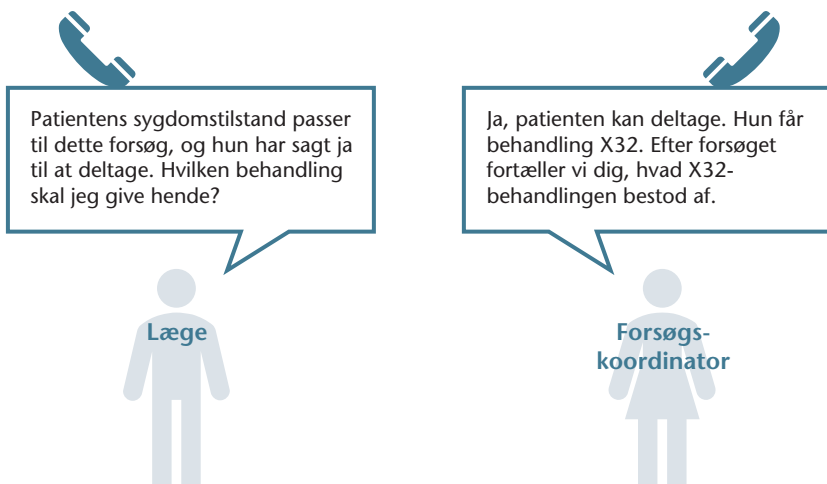
samtidig og så vælge den behandling, han eller hun har mest lyst til, at patienten skal have. Den menneskelige nysgerrighed er stor, og kuvertmetoden anbefales derfor ikke længere.

Denne metode kaldes „blindet allokering (fordeling)“ og betragtes som grundlæggende for, at et behandlingsforsøg skal blive fair. Forsøg, hvor behandlinger fordeles tilfældigt ved lodtrækning, kaldes randomiserede forsøg (se boksen 'Randomisering – kort fortalt' i kapitel 3).

Brystkræftprojektet sammenlignede total fjernelse af brystet med brystbevarende kirurgi og påbegyndtes i januar 1983. I 1988 var der en ophedet diskussion i offentligheden efter afsløringen af den skjulte randomiseringsmetode. I lyset af den eksisterende viden på den tid (se *Virker din behandling?*, kapitel 3) kan man diskutere, om det var selve forsøget eller Knud Lockwoods omgåelse af randomiseringsprocessen, der var mest etisk problematisk.

„Baggrunden var [...] en artikel i Alt for Damerne, som udkom næste dag med titlen: „Brystkræft opereres efter lodtrækning“ med følgende „spiseseddel“: „Det er den barske sandhed om, hvordan det afgøres, om en kvinde med brystkræft skal have fjernet hele brystet eller kun selve knuden. Her fortæller overlæge Knud Lockwood fra Rigshospitalet, hvorfor han boykotter det landsomfattende forskningsprojekt inden for brystkræft. Han nægter at operere sine patienter efter lodtrækning og fastholder sin ret til som læge at vurdere, om det er nødvendigt at fjerne brystet eller ej. „Det skal ikke afgøres ved at trække en seddel i en kuvert,“ siger han. [...] „Jeg har ved møder i Dansk Brystcancer Cooperative Group råbt og skreget: 'Jeg gør det ikke!' Jeg har prøvet at trække kuverter, hvor der står 'Brystet af' i tilfælde, hvor jeg forinden har skønnet, at kvinden sagtens kunne bevare sit bryst. Det får man mig ikke til. Så trækker jeg en ny kuvert, og det bliver jeg ved med, til jeg får den besked, jeg selv skønner, er den rigtige [...] jeg har siden 1969 foretaget brystbevarende operationer på Rigshospitalet, og det kan betyde alt for patienten at bevare sit bryst.“

Fra: Rossel PJH. Brystkræftprojektet: forskning uden informeret samtykke.
FADL's Forlag, København 2017.



Figur 7. Skjult tildeling af behandlinger i et forsøg med randomisering over telefonen.

Alternative måder at bruge randomisering på

Randomisering kan bruges på forskellige måder til at sammenligne behandlinger. Man kan fx sammenligne forskellige behandlinger givet på forskellige tidspunkter i tilfældig orden til den samme patient – et såkaldt „randomiseret overkrydsningsforsøg“. Hvis man fx vil finde ud af, om et medikament, som man indånder (inhalerer), kan hjælpe en bestemt patient med vedvarende tør hoste, kan man lave et forsøg, der varer i nogle måneder. I nogle tilfældigt udvalgte uger vil patienten bruge en inhalator, som indeholder lægemidlet; i de andre uger vil patienten bruge en inhalator, som ser identisk ud, men ikke indeholder lægemidlet. Hvis det er muligt at skræddersy forskning til enkeltpatienter på denne måde, er det at foretrække, men der er mange situationer, hvor overkrydsningsforsøg ikke er mulige. For eksempel kan operationsmetoder ikke sammenlignes på denne måde.

Randomisering kan også bruges til at sammenligne forskellige behandlinger på forskellige steder på den samme patient. Ved hudlidelser som eksem eller psoriasis kan angrebne hudområder vælges tilfældigt ud (randomiseres) til behandling med en salve, der indeholder et medikament, og til behandling med salve uden aktive

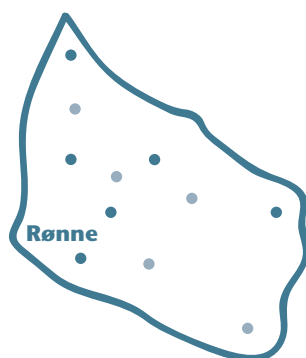
bestanddele. Ved øjensygdomme, der rammer begge øjne, kan et af dem vælges tilfældigt ud til behandling, mens det andet bruges til sammenligning.

	MANDAG	TIRSDAG	ONSDAG	TORSdag	FREDAG
UGE 1	A	B	A	B	B
UGE 2	A	A	B	B	A
UGE 3	B	A	B	A	A
UGE 4	B	A	B	B	A
UGE 5	A	B	A	B	B

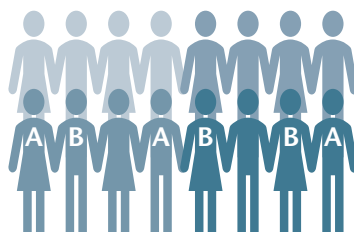
Randomisering af øjne hos én person.



Randomisering af øjne hos én person.



Randomisering af lokalsamfund i en region
(fx lægeklinikker).



Randomisering af individer i en gruppe

Figur 8. Mulige inddelinger ved randomisering.

Man kan også bruge randomisering til at sammenligne forskellige behandlinger, der gives til forskellige grupper af patienter, således at fx alle, der har en tid i tilfældigt udvalgte lægehuse eller sygehuse, får samme behandling. Når man bruger den slags sammenligninger, kaldes det „klyngerandomisering“ eller „grupperandomisering“. Et godt eksempel på dette var, da forskere ønskede at evaluere Mexicos offentlige sygesikring og matchede 74 par af regioner med forskellige opsamlingsområder – klynger, der samlet repræsenterede 118.000 husholdninger i syv stater. Fra hvert matchet par blev én region tilfældigt udvalgt til at blive dækket af sygesikringen.⁶ En udfordring ved klyngeforsøg er at have tilstrækkelig mange „klynger“ til at sikre, at grupperne ligner hinanden. Der findes korrektionsfaktorer, man kan bruge, hvis man har færre „klynger“ end i fx det mexicanske

forsøg. Men som med alle andre korrektionsfaktorer gælder det, at man risikerer at korrigere sig væk fra det sande resultat frem for tættere på. Man kan sige, at jo mere korrektionsfaktoren påvirker resultatet, desto mere usikkert er det.

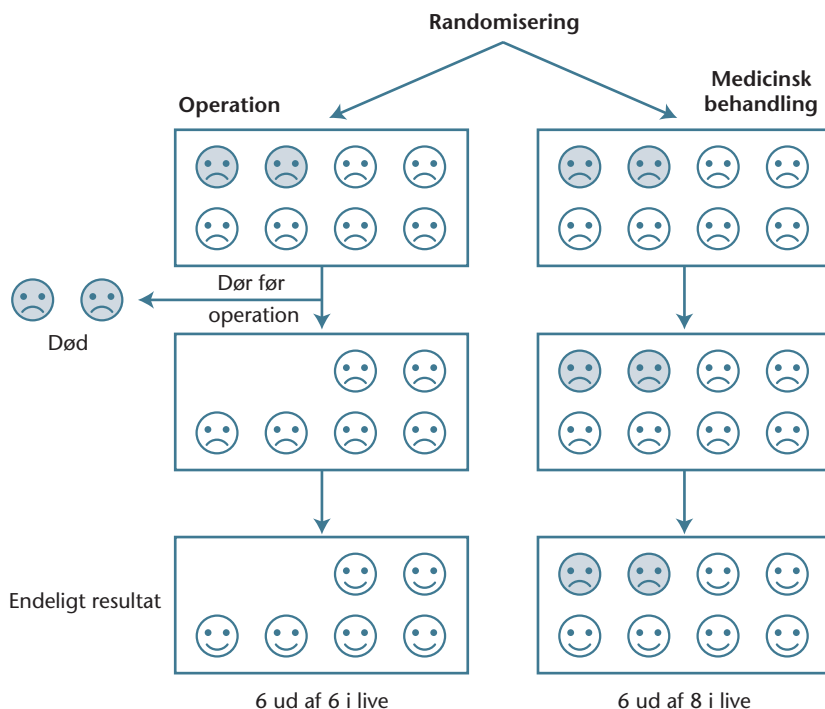
Den mest udbredte brug af randomisering er imidlertid til at afgøre, hvilken behandling den enkelte patient skal have.

Opfølgning af alle deltagere i behandlingsforsøg

Efter at have sikret at forsøgsgrupperne er sammenlignelige, er det vigtigt at undgå den skævvridning (bias), der kan opstå, når man ikke får fulgt op på alle deltagere i forsøget. Så vidt som overhovedet muligt skal der følges op på alle patienterne i alle forsøgsgrupperne, og deres status skal medtages i analysen af den gruppe, de blev tildelt, uanset hvilken behandling de rent faktisk endte med at få, trak sig fra forsøget, eller måtte ophøre med behandlingen. Dette kaldes „intention to treat“-analyse (til hensigt at behandle). Hvis man ikke gør dette, er der stor risiko for, at grupperne ikke længere er sammenlignelige.

Det kan virke ulogisk at sammenligne grupper, hvor nogle patienter ikke har fået den behandling, som de var trukket ud til, men hvis man ser bort fra dette princip, vil det i reglen give et fejlagtigt resultat. Eksempelvis vil patienter med forsnævrede blodårer til hjernen, og som lider af svimmelhed, være mere udsat for at få et slagtilfælde end andre. Forskere gennemførte et forsøg for at finde ud af, om operation for at fjerne forsnævringerne i blodårerne hos disse patienter kunne mindske risikoen for slagtilfælde. Helt korrekt sammenlignede forskerne samtlige patienter, der var udtrukket til operationsgruppen med samtlige patienter, som var udtrukket til ikke at blive opereret. Hvis forskerne havde nøjedes med at registrere forekomsten af slagtilfælde blandt de patienter, der stadig var i live nogen tid efter operationen, ville de have overset det vigtige faktum, at selve operationen kan føre til slagtilfælde og død. Blandt dem, der var i live, var forekomsten af slagtilfælde ganske vist mindsket i forhold til kontrolgruppen, men det ville ikke have været en fair sammenligning, eftersom risikoen ved selve operationen skal indgå i vurderingen af behandlingen.

Udfaldet af operation og medicinsk behandling, som vises i figuren, er faktisk det samme. Men hvis to personer, som er trukket ud til operation, dør, før de bliver opereret, og dermed ikke tages med i analysen, vil sammenligningen mellem de to grupper blive fordrejet (biased). Vi vil tro, at operation er et bedre alternativ, til trods for at det ikke forholder sig sådan.



Figur 9. Årsagen til, at alle randomiserede patienter skal tælles med i det endelige resultat (intention to treat-analysis).

Håndtering af afvigelser fra den planlagte behandling

Af alle de grunde, vi har nævnt indtil nu i dette kapitel, er det indlysende, at en fair test skal planlægges nøje. Sådan en plan kaldes en forsøgsprotokol. Men selv ikke de bedste protokoller fungerer altid, som forskerne har tænkt sig. Behandlingerne, som patienterne rent faktisk får, kan sommetider være nogle andre end dem, de var trukket ud til. Måske tager patienterne ikke den behandling, de skulle, eller den bliver ikke givet, fordi der mangler ressourcer eller perso-

nale. Hvis den slags afvigelser opdages, må forskerne nøje overveje, hvad følgerne er.

I 1970'erne og 1980'erne skete der bemærkelsesværdige fremskridt i behandlingen af børn med akut lymfoblastær leukæmi, den mest udbredte leukæmiform i denne aldersgruppe. Det mærkelige var, at amerikanske børn klarede sig betydeligt bedre end britiske børn, til trods for at de tilsyneladende alle fik samme behandling.⁷ Under et besøg på en børnekræftklinik i Californien bemærkede en årvågen britisk statistiker, at amerikanske børn med leukæmi fik en meget mere „aggressiv“ kemoterapi end børn i Storbritannien. Behandlingen havde voldsomme bivirkninger (kvalme, infektioner, blodmangel, hårtab etc.). Når bivirkningerne blev særligt hårde, var britiske læger og sygeplejersker tilbøjelige til at reducere behandlingen eller holde en pause med den i modsætning til deres amerikanske kolleger. Denne mere skånsomme tilgang så ud til at have reduceret virkningen af behandlingen og var antagelig grunden til, at britisk og amerikansk praksis fik forskellige udfald. Dette viser også, at man ikke på forhånd kan vide, om mere aggressiv behandling er bedre – nogle gange er det bedre, andre gange ikke (se kapitel 3).

Blinding af den tildelte behandling

Der kan også opstå forskelle mellem planlagt og faktisk behandling i sammenlignende forsøg på andre måder, og det komplicerer tolkningen af resultaterne. Forsøgsdeltagere skal ikke nægtes nødvendig medicinsk behandling. Når en ny og lovende – men endnu ikke dokumenteret – behandling testes i et veludført forsøg, skal alle deltagerne derfor forsikres om, at alle får en behandling, som er effektiv og etableret.

Hvis det i et forsøg er kendt, hvem der får hvad, opstår der risiko for skævvridning på flere måder. Det kan være, at patienter og læger føler, at personer, som er taget ud til en ny behandling, har været heldige, hvilket gør, at de ubevidst overdriver deres vurdering af effekten af denne behandling. Omvendt kan både patienter og læger føle, at de, der får en ældre behandling, har været uheldige, og skuffelsen kan få dem til at undervurdere en eventuel positiv effekt. Det samme gælder deres oplevelse af bivirkninger.

Det kan derfor ske, at læger, der ved, hvem der har fået den ældre behandling, giver ekstra behandling eller omsorg som en slags kompensation for, at de er gået glip af den nyere, men udokumenterede behandling. At give patienter ekstra behandling i én gruppe, men ikke i en anden, forvansker evalueringen af den nye behandling. Der opstår en risiko for, at sammenligningen bliver skæv, og resultatet vildledende. En metode til at reducere forskellene mellem sammenligninger af planlagt og faktisk behandling er at sørge for, at ny og gammel behandling har samme udseende, smag og lugt.

Det gør man, når en behandling, hvor man håber på en positiv effekt, sammenlignes med en behandling uden aktive ingredienser (placebo). Placebo er udformet, så den ligner, lugter og smager som den rigtige medicin. Dette kaldes „at blinde forsøget“. Hvis man kan opnå en velfungerende „blinding“ (i mange tilfælde er det umuligt), vil patienterne i de to grupper kun adskille sig på én måde, nemlig om de får den nye behandling eller placebo. På samme måde vil sundhedspersonalet, der tager sig af patienterne, heller ikke kunne afgøre, hvilke patienter der får hvilken behandling. Hvis hverken læger eller patienter ved, hvilken behandling der er givet, kaldes det for „dobbeltblinding“. Blindingen sikrer, at patienterne i begge grupper vil være lige motiverede for at følge den behandling, de har fået tildelt, og der vil være større chance for, at sundhedspersonalet behandler alle patienterne ens.

Fair måling af behandlingsresultaterne

En af grundene til at bruge placebo, der ligner den aktive behandling, er, at det gør det lettere for patienter og læger at holde sig til de behandlinger, de er blevet tildelt. En anden vigtig grund til „blinding“ er, at det mindsker risikoen for forudindtagethed, når man opgør behandlingsresultaterne.

Der ligger en interessant historie bag dette. I 1700-tallet krævede den franske konge Ludvig 16. at få undersøgt Anton Mesmers påstand om, at såkaldt „dyrisk magnetisme“ (sometider også kaldet „mesmerisme“) havde positiv effekt. Kongen ville gerne vide, om virkningen skyldtes en „virkelig kraft“ eller blot „sansebedrag“. I en test blev personer med bind for øjnene fortalt, at de blev udsat

for dyrisk magnetisme, eller at de ikke blev det, hvor det faktisk ofte forholdt sig stik modsat. Resultatet viste, at kun de testpersoner, der havde fået at vide, at de var udsat for „behandlingen“, kunne mærke den.

Når det gælder visse behandlingsresultater, fx overlevelse, er der ingen problemer med at vurdere udfaldet, da der ikke kan herske tvivl om, hvorvidt nogen er død eller ej. Men måling af de fleste resultater indebærer en vis subjektivitet, fordi vurderingen af effekten drejer sig om patienternes oplevelser, fx smerter og angst. Deltagerne kan have individuelle grunde til at foretrække en af behandlingerne, og hvis de har positive forventninger til behandlingen, bliver de ofte ekstra opmærksomme på tegn på dens mulige positive effekt, og omvendt, mere tilbøjelige til at tilskrive mulige skadevirkninger en behandling, som de ikke helt tror på.

Da de fleste studier benytter subjektive mål for effekt, skal der helst indgå blinding i fair test. Det vil sige, at de forskellige behandlinger, der sammenlignes, skal se ud på samme måde. For eksempel blev alle patienterne i et forsøg med behandling af multipel sklerose undersøgt af en læge, som ikke vidste, om patienterne havde fået den nye slags medicin eller placebo (lægen var altså blindet). Patienterne blev også undersøgt af en læge, som vidste, hvilken gruppe patienterne var fordelt til (denne læge var altså ikke blindet). Den blindede læge fandt, at den nye behandling ikke havde gavnlig effekt, mens den ikke-blindede læge fandt, at den nye behandling var gavnlig.⁸ Den nye behandling var således ikke effektiv, men den ikke-blindede læge mente at se det, lægen havde håbet på at se. Generelt kan man sige, at jo mere vurdering og tolkning af behandlingsresultaterne, der kræves, desto større er behovet for blinding for at opnå en fair test.

I nogle forsøg lykkes det endda at skjule for patienterne, om de er blevet opereret eller ej. Det skete blandt andet i et forsøg blandt patienter med slidgigt i knæet, hvor man undersøgte, om det havde en positiv effekt at gennemskylle leddet. Nogle af patienterne gennemgik et rigtigt indgreb, hvor leddet blev skyllet igennem, mens andre patienter kun fik lagt et lille snit i huden over knæet under narkose, så det så ud, som om man havde gennemskyllet leddet. Forsøget viste, at indgrebet ikke har nogen gavnlig effekt.⁹

Ofte er det ganske enkelt umuligt at skjule for patienten og den behandlende læge, hvilken af behandlingerne der gives i et forsøg. Sådan er det eksempelvis, når man sammenligner en operation med et lægemiddel, eller når et lægemiddel har karakteristiske skadevirkninger, hvilket ofte er tilfældet. Men i mange situationer, hvor en skævhed kan snige sig ind – hvis man fx skal fastslå en dødsårsag eller tolke røntgenbilleder – kan man opnå en mere objektiv vurdering af resultatet ved at bede en anden læge, der ikke ved, hvilke behandlinger de enkelte patienter har fået, om at gøre det.

Hvordan opstår en mistanke om uventede skadevirkninger?

Sundhedspersonale og patienter er ofte de første til at få mistanke om uventede virkninger af en behandling, det være sig gavnlige som skadelige.¹⁰ De behandlingsforsøg, som er en forudsætning for at få tilladelse til at sælge et produkt, omfatter i reglen kun nogle få hundrede eller tusinde personer, som bliver behandlet i få uger eller måneder, og det gør, at det kun er forholdsvis kortsigtede og almindelige skadevirkninger, der opfanges. Sjældne skadevirkninger eller skadevirkninger, der udvikler sig over længere tid, bliver enten slet ikke opdaget, eller de opdages først, når behandlingen er blevet brugt i lang tid af mange patienter.

I stadig flere lande, deriblandt Storbritannien, Holland, Sverige, USA og Danmark, har man indført systemer, hvor læger og patienter kan indberette mulige skadevirkninger ved lægemidler, som derefter kan undersøges systematisk.¹¹ I Danmark kan patienter indberette via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside [<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/bivirkninger-ved-medicin/meld-en-bivirkning>]. Da det kolesterolsænkende middel rosuvastatin blev lanceret i Storbritannien i 2003, begyndte der hurtigt at komme indberetninger om en alvorlig og sjælden skadevirkning, der ramte patientens muskler, såkaldt rhabdomyolyse. Denne tilstand nedbryder hastigt muskelfævet, og stoffer fra nedbrydelsesprocessen kan føre til alvorligt nyresvigt. Yderligere undersøgelser viste, at de patienter, der havde størst risiko for denne komplikation, var dem, der havde fået høje doser af midlet. Desværre indberettes kun en meget beskeden del af skadevirkningerne med dette system.

Tramadol er solgt i Danmark igennem 20 år som såkaldt „svagt opioid“ med lav risiko for afhængighed. Forbruget er i Danmark omkring dobbelt så stort som i vores skandinaviske nabolande, hvor tramadol er registreret på samme måde som andre opioider (morfin o.l.). Lægemiddelstyrelsen anførte, at de ikke har modtaget indberetninger fra lægerne omkring afhængighed ved tramadol.

„I 2000 fik 162.000 danskere en recept fra den praktiserende læge på det svage opioid. I 2013 var det vokset til 295.000, viser tal fra Statens Serum Institut.

I dag holder Sundhedsstyrelsen øje med alle de recepter, som danske læger udskriver på stærke morfinpræparater.

Det sker dog ifølge Politikens oplysninger ikke for de svage opioider. Og det undrer førende smertelæger:

„De her lægemidler går under radaren hos myndighederne og bliver bare udskrevet til patienterne, fordi de opfattes som svage og dermed mindre farlige,“ siger specialeansvarlig overlæge Gitte Handberg, Smer-tecenter Syd, Odense Universitetshospital, der er formand for det læge-videnskabelige selskab Dansk Smerteforum.

„Men uanset hvad, er det et opioid. Og mange patienter starter her, inden de ender på de rigtig stærke morfinpræparater med risiko for afhængighed,“ siger hun.

Overlægen undrer sig over, hvorfor myndighederne følger de stærke morfinpræparater tæt, men ikke eksempelvis tramadol og de øvrige svage smertemidler:

„Det giver ingen faglig mening. De er alle potentielt afhængighedsskabende, også tramadol, og myndighederne burde være meget bedre til at overvåge de her lægemidler via det, der blev kaldt kopieringspligten. Det har også en forkert signalværdi til den praktiserende læge, når de svage opioider ikke er overvåget. Så er de nok ikke så risikable, må den praktiserende læge og dermed patienten antage. Det er helt forkert og et forkert pædagogisk signal fra myndighederne,“ siger Gitte Handberg.

Overlægen fortæller, at mange af de kronisk smerteforpinte patienter, hvor smerterne ikke skyldes kræft, ofte starter med en årelang tramadol-

behandling hos den praktiserende læge. Lægen skruer langsomt op for dosis, indtil maksimumgrænsen nås.

„Men 400 mg tramadol, som mange kroniske smertepatienter altså får dagligt i årevis, svarer til 80 mg morfin. Og på det niveau ligger mange af de patienter, som vi overtager fra almen praksis, når behandlingen er kommet ud af kontrol,“ siger Gitte Handberg.

Overlæge og professor i smerter Per Sjøgren, Palliativ Forskningsenhed på Rigshospitalet, er ligeledes forundret:

„Rent farmakologisk er begge dele et opioid med samme virkning. Derfor mener jeg, at myndighederne også bør holde et systematisk øje med de svage opioider (morfinpræparater, red.),“ siger han.

Sundhedsstyrelsen oplyser i en skriftlig kommentar til Politiken: „Svage smertestillende opioider som f.eks. tramadol er ikke omfattet, da deres misbrugspotentiale er betydeligt mindre.“

Styrelsen pointerer dog, at det er muligt, hvis styrelsen ønsker det, at indhente oplysninger fra apotekerne om lægers ordinationsmønster på de svage opioider.

Sundhedsstyrelsens tilsyn holder samtidig øje med læger, der har et uforklarligt stort ordinationsmønster på de stærke morfinpræparater over lang tid til mange patienter – eller sig selv – så de kan identificeres. Til gengæld fanger myndighedernes net ifølge Politikens oplysninger ikke læger, der i flæng udskriver morfinpræparater til rigtig mange patienter, men i kortere tid.“

Rasmussen LI. Ekspert: Alle morfinpræparater skal overvåges. Politiken, 11. juni 2017.

At undersøge mistanker om uventede skadevirkninger

Mistanker om skadevirkninger viser sig ofte at være falsk alarm.¹⁰

Hvad skal man så gøre for at finde ud af, om en mistanke om en uventet skadevirkning er reel? Forsøg på at be- eller afkræfte mulige uventede skadevirkninger skal følge samme principper, som når man kortlægger forventede gavnlige virkninger. Det betyder, at man skal sikre, at det, man sammenligner, nu også er sammenligneligt, hvilket man sikrest kan opnå i randomiserede forsøg.

Gult kort-ordningen

I 1964 blev gult kort-ordningen indført i Storbritannien, efter at thalidomid-tragedien synliggjorde, hvor vigtigt det er at følge op på problemer, der opstår i kølvandet på godkendelse af et lægemiddel. Indberetninger sendes til de britiske lægemiddelfmyndigheder, som årligt modtager over 20.000 indberetninger om mulige skadevirkninger. Oprindeligt var muligheden for at indberette forbeholdt læger, men senere blev sygeplejersker, farmaceuter, administrativt sundhedspersonale, tandlæger, radiografer og optikere opfordret til at gøre det samme. Siden 2005 har patienter og plejepersonale også kunnet indberette mulige skadevirkninger. Indberetningerne kan foretages via nettet, per brev eller telefon.

Som en patient udtrykte det: „Det giver en følelse af kontrol at kunne indberette skadevirkninger gennem gult kort-ordningen. Der kan man indberette direkte uden at skulle vente på, at en fra det travle sundhedspersonale skal gøre det [...] Det handler om, at patienterne sættes i centrum. Det er et kvantespring i forhold til involvering af patienterne og markerer en ny vej frem og en kæmpe holdningsændring.“

Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. I: *Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know*. London: MHRA, 2008. Tilgængelig på <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con2031677.pdf>

Ligesom med gavnlige virkninger er uventede skadevirkninger lettere at opdage og bekræfte, hvis de er dramatiske. Hvis et bestemt symptom almindeligvis er meget sjældent, og dette symptom pludselig optræder hos mange patienter efter brug af en bestemt behandling, vil det få både læger og patienter til at tænke, at der er noget galt. I slutningen af 1800-tallet fik den schweiziske kirurg Theodor Kocher at vide af en læge, at en af de piger, som Kocher nogle år tidligere havde bortopereret skjoldbruskkirtlen på, var blevet mat og sløv. Da han undersøgte dette tilfælde nærmere, samt andre strumapatienter, han havde opereret, opdagede han, at dette indgreb havde ført til kretinisme (nedsat begavelse) og en særlig form for nedsat stofskifte (myksødem) – sjældne og alvorlige komplikationer, som vi

i dag ved skyldes mangel på hormoner, som produceres i kirtlen.¹² De uventede bivirkninger af thalidomid (se kapitel 1) var også noget, der startede som en mistanke, og som kunne bekræftes, fordi sammenhængen mellem brugen af lægemidlet under graviditet og børn født uden arme og ben var klokkeklar. Den type misdannelser var stort set aldrig forekommet før.

Sommetider kan mindre udtalte uventede skadevirkninger opdaget i randomiserede forsøg, der som udgangspunkt har som formål at finde gavnlige virkninger. Et eksempel på dette var et randomiseret forsøg, hvor man gav nyfødte to slags antibiotika for at forebygge infektioner. Det viste sig, at et af lægemidlerne påvirkede kroppens nedbrydning af bilirubin, som er et affaldsstof fra leveren. Ophobningen af bilirubin i blodet førte til hjerneskrader hos nyfødte, der havde fået det ene af præparaterne.¹³

Nogle gange kan yderligere analyse af tidligere udførte randomiserede forsøg også bidrage til at afsløre skadevirkninger. Da man havde påvist, at diethylstilbøstrol (DES) givet til gravide kvinder forårsagede kræft hos nogle af deres døtre, spekulerede man på, om der var andre mulige skadevirkninger. Disse blev afdækket ved, at man kontaktede de deltagende kvinders børn. Opfølgingsstudierne påviste misdannelser af kønsorganer og ufrugtbarhed hos både mænd og kvinder. Et andet og senere eksempel er rofecoxib (Vioxx), der blev lanceret som et nyt middel mod gigt, og som man havde mistanke om kunne medføre hjerteanfald. En mere detaljeret gennemgang af resultaterne fra de relevante randomiserede forsøg bekræftede, at lægemidlet faktisk havde denne skadevirkning (se kapitel 1).¹⁴

At analysere skadevirkninger hos patienter, der har deltaget i randomiserede forsøg, er naturligt nok en god metode, hvis man har fulgt op på de patienter, der har deltaget, fordi sammenligneligheden mellem behandlede og ubehandlede er god. Det er desværre ikke altid muligt, hvis ikke opfølgningen er planlagt på forhånd. Det ville være meget lettere at undersøge eventuel mistanke om skadevirkninger, hvis der rutinemæssigt indsamles kontaktoplysninger på alle deltagerne i randomiserede forsøg. Deltagerne ville så efterfølgende kunne kontaktes for yderligere oplysninger om deres helbredstilstand.

Det er nemmere at undersøge og påvise mulige skadevirkninger, hvis den eventuelle skadevirkning er noget helt andet end den sygdom, som behandlingen er ordineret mod.¹⁵ Det er sværere, hvis skadevirkningen er det samme som det, vi prøver at undgå sker, ved at give en behandling. Det ses fx, når børn og unge med depression behandles med antidepressiva. Medicinen reducerer nemlig ikke deres risiko for selvmord, tværtimod bliver selvmordsrisikoen forøget.¹⁶ Risikoen for selvmord er heldigvis lille blandt deprimerede børn og unge, og en ændring i risikoen er derfor vanskelig at få mistanke om og at påvise. Denne viden ville det derfor have været svær at opnå med andre forskningstyper end randomiserede forsøg, som netop har påvist dette overraskende resultat. Af denne grund advarer myndighederne mod at bruge disse midler til børn og unge. Heldigvis er det vist i randomiserede forsøg, at psykoterapi reducerer risikoen for selvmord hos voksne.^{17,18}

HOVEDPUNKTER

- ✓ Fair test er nødvendige, fordi vi ellers sommetider ville tro, at en behandling er god, selvom den i virkeligheden er uvirksom eller direkte skadelig, og omvendt.
- ✓ Sammenligninger er en grundlæggende forudsætning for alle fair test af behandlinger.
- ✓ Når man sammenligner behandlingsmetoder (eller en behandling med ingen behandling), er princippet om sammenlignelighed mellem behandlingsgrupperne afgørende.
- ✓ Det er vigtigt at forsøge at minimere skævvridning (bias), når behandlingsresultater skal vurderes.

Tag hensyn til tilfældighedernes spil

Tilfældigheder og de store tals lov

Pålidelige behandlingsforsøg bygger på, at man forebygger systematiske fejl (bias), og at man prøver at tage højde for bias, der ikke kan undgås. Hvis det ikke lykkes at opfylde disse grundlæggende krav til et fair forsøg, er det ligegyldigt, hvor meget man regner og vrider og vender resultatet – det vil være misvisende alligevel. Dette er alvorligt og kan endda have dødelige konsekvenser (se kapitel 1 og 2). Men selv når det lykkes at undgå systematiske fejl, er der stadig den risiko, at man vildledes på grund af tilfældighedernes spil.

Når man slår plat og krone, ved alle, at man sagtens kan få krone eller plat flere gange i træk. Og alle ved, at jo flere gange man slår plat og krone, jo større er sandsynligheden for, at man til sidst har fået plat og krone omtrent lige mange gange.

Når man sammenligner to behandlingsmetoder, kan en forskel bero på en tilfældighed. Lad os sige, at 40 % af patienterne dør efter at have fået behandling A, mens 60 % af en sammenlignelig gruppe dør efter at have fået behandling B. Tabel 1 viser, hvad man kan forvente, hvis 10 patienter får behandling A, og 10 behandling B. Forskellen i antal dødsfald mellem de to behandlinger er udtrykt som et „risikoforhold“ (risikoratio). Risikoforholdet i dette eksempel er 4 til 6 eller 0,67.

Er det fornuftigt at konkludere, at behandling A er bedre end behandling B, hvis man baserer det på så små tal? Sikkert ikke. Det

kan være helt tilfældigt, at flere overlevede i den ene gruppe end i den anden. Hvis sammenligningen blev gentaget i flere små patientgrupper, kunne tilfældigheder have medført det modsatte resultat (6 i forhold til 4) eller lige mange (5 i forhold til 5), eller også kunne risikoforholdet have været et helt andet.

	BEHANDLING A	BEHANDLING B	RISIKOFORHOLD (A:B =)
Antal døde	4	6	(4:6 =) 0,67
Ud af (i alt)	10	10	

Tabel 1. Giver dette lille forsøg et pålideligt estimat af forskellen mellem behandling A og behandling B?

Men hvordan ville vi forholde os, hvis betydeligt flere, lad os sige 100 patienter tilsammen, havde fået en af de to behandlinger (tabel 2)? Selvom forskellen (risikoforholdet) er nøjagtigt det samme (0,67) som i tabel 1, er 40 dødsfald sammenlignet med 60 en meget mere overbevisende forskel end 4 sammenlignet med 6, og her er det mindre sandsynligt, at resultatet skyldes en tilfældighed. For ikke at blive vildledt af rene tilfældigheder, når man sammenligner behandlinger, er kunsten altså at drage konklusioner ud fra et tilstrækkeligt stort antal patienter, når man undersøger, hvor mange der får det bedre, dårligere, dør eller slet ikke påvirkes. Dette kaldes sommetider „de store tals lov“.

	BEHANDLING A	BEHANDLING B	RISIKOFORHOLD (A:B =)
Antal døde	40	60	(40:60 =) 0,67
Ud af (i alt)	100	100	

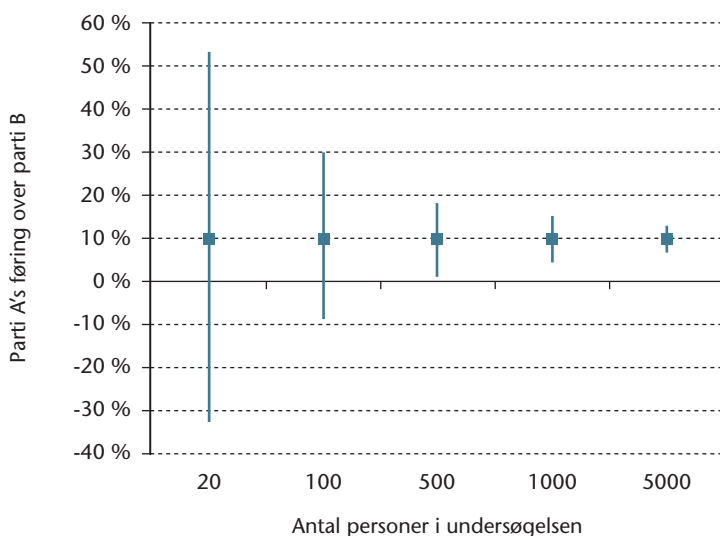
Tabel 2. Giver dette mellemstore forsøg et pålideligt estimat af forskellen mellem behandling A og behandling B?

Vurdering af, hvor meget tilfældigheder påvirker en fair test

Tilfældigheder kan få os til at begå to typer fejl, når vi skal fortolke resultaterne af fair behandlingsforsøg: Vi kan konkludere, at der er virkelige forskelle i behandlingsresultatet, som faktisk ikke eksisterer, eller også kan vi tro, at der ikke er forskelle, selvom de rent faktisk findes. Jo flere observationer vi gør, desto mindre er sandsynligheden for at blive vildledt af tilfældigheder.

Når man forsker, kan man ikke undersøge samtlige personer, der har fået eller vil få en given behandling for en bestemt tilstand. Det vil derfor aldrig være muligt at finde de „sande“ forskelle mellem to behandlingsmetoder. I stedet er formålet med et eller flere forsøg at nå frem til et velkvalificeret gæt på, hvad de sande forskelle er.

Usikkerheden ved disse målte effekter angives ofte som et sikkerhedsinterval, også kaldt konfidensinterval (KI). Dette angiver det interval, hvor den sande forskel sandsynligvis ligger. Egentlig ved mange mennesker godt, hvad et konfidensinterval er, selvom de måske ikke har hørt selve ordet før. For eksempel kan en meningsmåling forud for et valg vise, at parti A ligger 10 procentpoint



Figur 10. Konfidensintervallet på 95 % for forskellen mellem parti A og parti B bliver smallere, når antallet af deltagere i meningsmålingen stiger.

foran parti B, men samtidig vil man også få at vide, at forskellen mellem partierne kan være helt ned til 5 procentpoint eller helt op til 15. Dette konfidensinterval angiver, at den sande forskel mellem partierne sandsynligvis ligger et sted mellem 5 og 15 procentpoint. Jo flere mennesker der deltager i meningsmålingen, desto mindre bliver konfidensintervallet, og desto sikrere bliver resultatet.

Ligesom man kan bestemme graden af usikkerhed for en målt forskel i vælgertilslutningen mellem to partier, kan man også bestemme graden af usikkerhed for en målt forskel i procentdelen af patienter, der får det bedre på behandling A og B. Og her gælder det samme: Jo flere patienter der deltager i undersøgelsen, hvor man sammenligner A med B, desto mindre bliver konfidensintervallet omkring forskellen. Og jo mindre konfidensintervallet er, desto bedre.

Et konfidensinterval angiver, hvor sikker man kan være på, at den sande forskel ligger inden for det angivne område. Et konfidensinterval på 95 % betyder fx, at man kan være 95 % sikker på, at den sande forskel ligger inden for konfidensintervallet. Det betyder samtidig, at risikoen for, at den sande værdi ligger uden for området er 5 % (hvilket derfor sker 5 gange ud af 100, hvis vi laver et stort antal forsøg).

Hvad betyder „signifikant forskel“ mellem to behandlinger?

„Signifikant forskel“ har flere betydninger. Det kan være en forskel, der er betydningsfuld for patienten. Men når forskere skriver, at der er en „signifikant forskel“, mener de sædvanligvis, at den er „statistisk signifikant“. Men en „statistisk signifikant forskel“ er ikke nødvendigvis „signifikant“ eller betydningsfuld i den gængse betydning af ordet, dvs. for patienten; det betyder bare, at forskellen sandsynligvis ikke skyldes tilfældigheder.

Lad os for eksempel gå ud fra en systematisk oversigt over randomiserede forsøg, der sammenligner titusindvis af raske unge mænd, som har taget en tablet acetylsalicylsyre dagligt, med titusindvis af raske mænd, der ikke gjorde det (se kapitel 5). Denne oversigt viser, at de mænd, der havde taget acetylsalicylsyre, fik færre hjerteanfald, hvilket var en statistisk signifikant forskel, og det er dermed

sandsynligt, at forskellen ikke skyldes tilfældigheder, men vitterligt findes. Det betyder imidlertid ikke nødvendigvis, at forskellen har praktisk betydning (er klinisk relevant). Hvis risikoen for, at en rask mand rammes af et hjerteanfald, allerede er meget lille, kan det være meningsløst at tage et medikament, for at risikoen skal blive endnu mindre, især fordi acetylsalicylsyre har vigtige skadevirkninger. En del af skadevirkningerne, fx blødninger, kan føre til dødsfald.¹ På baggrund af data fra den systematiske oversigt kan vi anslå, at hvis 1000 mænd dagligt tager acetylsalicylsyre i 10 år, vil det forebygge hjerteanfald hos 5 af dem, mens 3 vil få alvorlige blødninger.

Hvad betyder „statistisk signifikans“ egentlig?

„For at være ærlig, så er det et vanskeligt begreb. Det kan fortælle os, om forskellen mellem et lægemiddel og placebo, eller forskelle i forventet levealder mellem to grupper af personer, muligvis kun skyldes tilfældigheder [...] Det indebærer, at en observeret forskel af en vis størrelse sandsynligvis ikke kun er opstået ved tilfældigheder alene.

Statistikere har sat grænser for, hvornår noget er ‘usandsynligt’. Som regel bruger de et signifikansniveau på 5 % (skrives sommetider som $p = 0,05$). I dette tilfælde betragtes forskellen som ‘signifikant’, fordi sandsynligheden er mindre end 1 til 20, for at den vil forekomme, hvis det kun er tilfældigheder, der spiller ind.”

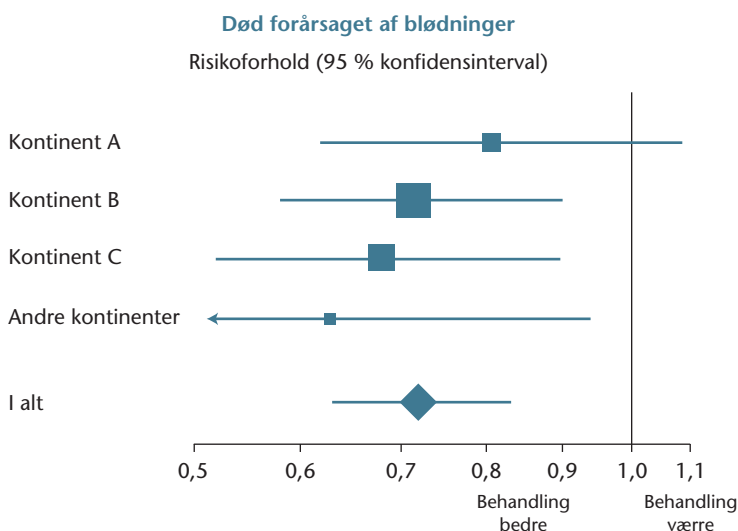
Spiegelhalter D citeret i: *Making Sense of Statistics* 2010, www.senseaboutscience.org

At få tilstrækkeligt mange deltagere i fair forsøg

Når man gennemfører behandlingsforsøg, er det sommetider muligt at rekruttere tilstrækkeligt mange deltagere i nogle få forskningscentre. Men hvis man vil sammenligne behandlinger virkning på sjældne hændelser, fx dødsfald, må man ofte rekruttere patienter fra mange forskningscentre og ofte i adskillige lande, for at resultatet skal blive pålideligt. Der skulle eksempelvis et forsøg med 10.000 deltagere i 13 lande til for at afsløre, at personer med alvorlige hoved-

skader, som fik steroidpræparater – en behandling, som har været brugt i mere end 30 år – kunne dø af behandlingen.² Et andet veludført forsøg fra samme forskergruppe omfattede 20.000 patienter i 40 lande og viste, at det billige lægemiddel traneksamsyre mindskede dødeligheden forårsaget af blødning efter vold og ulykker.³ Begge disse forsøg blev udformet med tanke på at reducere risikoen for systematiske fejlkilder (bias) og for at reducere usikkerheden forårsaget af tilfældighedernes spil. Forsøgene er derfor eksemplariske i den forstand, at de giver dokumentation af høj kvalitet med stor relevans for sundhedsvæsenet i hele verden.

Den følgende figur er baseret på data, som den prisbelønnede forskergruppe har ladet os anvende. Den viser, hvorfor det er så vigtigt, at forskere arbejder ud fra mest mulig information, når de forsøger at mindske tilfældighedernes spil. Diamanten nederst i figuren viser det samlede resultat af traneksamsyre-forsøget. Den viser, at lægemidlet reducerede dødsfald efter blødninger med næsten 30 % (risikoforholdet er lige over 0,7).



Figur 11. Effekten af traneksamsyre på død hos patienter med store blødninger efter traumer, samlet set og opdelt efter kontinenter (upublicerede data fra CRASH-2: *The Lancet* 2010;376:23-32).

Det samlede resultat er det mest pålidelige estimat for effekten af dette lægemiddel. De små forskelle mellem kontinenterne skyldes formentlig tilfældighedernes spil. På samme måde som tilfældighedernes spil kan reduceres ved at kombinere data fra mange centre i et multinationalt forsøg, kan resultaterne fra lignende, men separate forsøg ofte slås sammen statistisk med en metode, der kaldes „meta-analyse“ (se også kapitel 8). Statistikere har i en årrække udarbejdet metoder til metaanalyser, men det var først i 1970'erne, at metoden begyndte at blive populær. Samfundsforskere i USA var de første, der tog fat på at bruge den, og derefter fulgte medicinske forskere.

Eksempelvis blev der i 5 forskellige lande iværksat 5 identiske, men alle uafhængigt finansierede forsøg, for at besvare et 60 år gammelt spørgsmål: Hvilket iltniveau i blodet hos for tidligt fødte (præ-mature) børn giver dem størst chance for at overleve uden alvorlige funktionsnedsættelser? Hvis iltniveauet er for højt, kan børnene blive blinde; hvis det er for lavt, kan børnene dø eller udvikle cerebral parese. Eftersom variation i iltniveauet kun medfører beskedne forskelle, selv blandt disse skrøbelige spædbørn, kræves der mange deltagere (mere end 5000 præmature børn) for at finde sikre forskelle. Forskergrupperne, der var ansvarlige for hvert af de 5 forskellige forsøg, blev derfor enige om at slå resultaterne fra forsøgene sammen. På den måde fik de et langt mere pålideligt estimat, end hvad hvert enkelt forsøg kunne give.⁴

HOVEDPUNKT

- ✓ **Man skal tage højde for tilfældighedernes spil, når man vurderer, hvor stor tillid man kan have til et behandlingsresultat.**

Vurdering af al relevant og pålidelig evidens

Kan det være nok med ét forsøg?

Det korte svar er „næsten aldrig“. Et enkelt sammenlignende behandlingsforsøg vil meget sjældent give tilstrækkelig dokumentation til at afgøre, hvilken behandling man bør vælge. Men det kan dog forekomme. Et sådant forsøg viste, at behandling med acetylsalicylsyre under et hjerteanfald mindsker risikoen for at dø.¹ Et andet eksempel er det forsøg, der fastslog, at steroidpræparater ved akut traumatisk hjerneskade kan være dødelige (se nedenfor og kapitel 7). Et tredje er det forsøg, som viste, at koffein kan forebygge cerebral parese hos for tidligt fødte børn (se kapitel 5). Men grundreglen er, at der kræves flere sammenlignende forsøg, før vi kan sige noget med nogenlunde sikkerhed. Resultaterne fra det enkelte forsøg bør derfor ses i sammenhæng med resultaterne fra andre lignende forsøg.

Den britiske statistiker Austin Bradford Hill var en af pionererne inden for fair test. I 1960'erne hævdede han, at forskningsrapporter skal besvare 4 spørgsmål:

- Hvorfor lavede du forsøget?
- Hvad gjorde du?
- Hvad fandt du ud af?
- Og hvad betyder svarene så?

Hvorfor lavede du forsøget?

„Der findes ikke mere fundamentale principper, når det gælder den videnskabelige og etiske berettigelse af klinisk forskning, end at forsøg stiller spørgsmål, som det er vigtigt at få svar på, og at spørgsmålene udformes sådan, at de resulterer i meningsfulde svar. En forudsætning for begge disse målsætninger er, at man grundigt kortlægger tidligere relevant forskning [...] Hvis man har et ufuldstændigt billede af, hvad der allerede er afdækket, bryder man en underforstået etisk aftale med forsøgsdeltagerne om, at de resultater, som de bidrager til, er nødvendige og kan komme andre til gavn.“

Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2011;154;50-55.

Disse centrale spørgsmål er stadig lige vigtige, men alt for ofte vægtes de ikke højt nok eller ignoreres helt. Svaret på det sidste spørgsmål – hvad betyder svarene så? – er særligt vigtigt, fordi det kan påvirke beslutninger om behandlingsmetoder og fremtidig forskning.

Vi kan tage eksemplet med at give steroidpræparater til kvinder, der forventes at føde for tidligt, en behandlingsform, der både er kortvarig og billig. Det første veludførte forsøg af denne behandling kom i 1972, og den viste en reduktion i risikoen for spædbarnsdød, hvis mødrene havde fået et steroidpræparat. 10 år senere var der blevet gennemført flere forsøg, men de var små, og resultaterne var forvirrende, fordi ingen af dem på systematisk vis havde taget hensyn til resultaterne fra tidligere lignende forsøg. En systematisk oversigt ville have vist, at der fandtes stærk videnskabelig dokumentation for, at steroider har gavnlig effekt, men en sådan oversigt blev først udarbejdet i 1989. I disse mellemliggende år var fødselslæger, jordemødre, børnelæger og sygeplejersker ikke klar over, at behandlingen var så effektiv. Tusinder af for tidligt fødte børn led og døde derfor ganske unødigt.²

For at besvare spørgsmålet „hvad betyder svarene?“ skal resultaterne fra hvert forsøg tolkes på baggrund af resultaterne fra andre lignende forsøg. Hvis man fremlægger nye forskningsresultater uden

systematisk at fortolke dem i lyset af andre forsøg, bliver det sværere at få et overblik over, hvilke gavnlige og skadelige virkninger der er ved behandlingen. Desuden er der risiko for, at man sætter unødige nye forsøg i gang og forsøger at besvare spørgsmål, der rent faktisk allerede findes tilstrækkelig viden om til at give et tydeligt svar.

Se forsøget i sin sammenhæng

For over 100 år siden udtalte lord Rayleigh, formand for det Britiske Selskab for Videnskabens Fremme, følgende om behovet for at se nye forskningsresultater i lyset af anden relevant evidens:

„Der findes dem, der tror, at forskning kun handler om møjsommeligt dataindsamling. Hvis det forholdt sig sådan, ville den hurtigt gå i stå og knuses under sin egen vægt [...] To processer bør derfor foregå parallelt: registrering af nyt materiale og bearbejdning og sammenligning med det gamle materiale. Eftersom begge processer er nødvendige, behøver vi ikke diskutere, hvilken der er vigtigst [...] Det arbejde, der fortjener størst anerkendelse, men som desværre ikke altid får det, er det, hvor man lader opdagelser og forklaringer gå hånd i hånd, det, som ikke bare fremlægger nye fakta, men også viser, hvordan disse nye fakta forholder sig til de gamle.“

Rayleigh, lord. I: *Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884.* London: John Murray, 1884: pp. 3-23.

Systematiske oversigter over al relevant og pålidelig evidens

Det er let at sige, at man skal vurdere resultatet af et bestemt forsøg i lyset af anden relevant og pålidelig evidens, men i praksis byder dette på mange udfordringer. Oversigter er vigtige, og man skal kunne stole på dem. Men for at blive pålidelige skal de udarbejdes på en systematisk måde.

Vigtigheden af systematiske oversigter

„Systematiske oversigter og metaanalyser er blevet stadig vigtigere inden for sundhedsvæsenet. Klinikere læser dem for at holde sig opdateret inden for deres område, og oversigter bruges ofte som udgangspunkt for udarbejdelse af kliniske retningslinjer. Institutioner, der finansierer forskning, kræver af og til, at der udarbejdes systematiske oversigter for at sikre sig, at yderligere forskning er nødvendig, og nogle medicinske tidsskrifter er begyndt at gøre det samme. Som med al forskning afhænger værdien af en systematisk oversigt af, hvad man har gjort, hvad man har fundet ud af, og hvor tydeligt man har redegjort for det. I lighed med andre publikationer varierer kvaliteten af rapporteringen i systematiske oversigter, hvilket gør det sværere for læseren at bedømme deres styrker og svagheder.“

Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group.
Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses:
The PRISMA statement (www.equator-network.org), 2009.

Systematiske oversigter, der tilsyneladende handler om de samme spørgsmål om behandlinger, kan komme frem til forskellige konklusioner. Det kan skyldes hårfine forskelle mellem problemstillingerne, eller at forskerne har brugt forskellige metoder. Andre gange har forskerne fordrejet konklusionerne. Det er derfor vigtigt at finde systematiske oversigter, der omhandler lige præcis de spørgsmål, som vi er interesserede i, og som lader til at være veludførte i forhold til at reducere risikoen for systematiske og tilfældige fejl.

Skævvridning (bias) i systematiske oversigter

Systematiske fejl (bias) kan føre til fejlagtige konklusioner i et enkelt forsøg. Præcis det samme kan ske i systematiske oversigter. Forskere kan fx vælge de forsøg ud til en systematisk oversigt, som støtter den behandling, de ønsker at fremme, og udelade andre.

For at undgå den slags problemer skal man i planlægningen af en systematisk oversigt skrive en forskningsprotokol, præcis som ved et forsøg. Protokollen skal angive, hvad forskerne vil foretage sig for at mindske risikoen for systematiske og tilfældige fejl under

arbejdet. Det handler om at præcisere, hvilke behandlingsspørgsmål oversigten skal omhandle; hvilke krav forsøgene skal opfylde for at komme med i oversigten; hvordan man vil finde mulige brugbare forsøg; og hvad man vil gøre for at reducere risikoen for skævvridning i udvælgelsen af forsøg; samt hvordan forsøgenes resultater skal analyseres.

Find alle relevante forsøg til systematiske oversigter

Det er altid en udfordring at finde alle forsøg, der bør indgå i en systematisk oversigt, uanset sprog, eller hvor de er omtalt, ikke mindst fordi nogle forsøgsresultater aldrig bliver offentliggjort, hvilket kaldes underrapportering. Underrapportering skyldes først og fremmest, at forskere ikke har udarbejdet en endelig rapport eller ikke har indsendt rapporten om deres forskning til publicering, fx fordi de var skuffede over resultatet. Og lægemiddelfirmaerne publicerer ikke altid forsøg, der ikke gavner salget af deres produkter. De videnskabelige tidsskrifter bidrager også til skævvridningen, når de afviser at publicere resultater, som de ikke betragter som „spændende“ nok.³

Underrapportering fører til et skævt helhedsbillede af forskningen, og det er både uvidenskabeligt og uetisk. Dette er et alvorligt problem. Når man ikke publicerer forsøg, hvor behandlingens effekt er „utilfredsstillende“ eller mangler, samtidig med at man ofte publicerer „spændende“ resultater igen og igen, risikerer folk, som prøver at finde ud af, hvilken behandling de skal vælge, at blive vildledt.

Det er forbløffende, hvor udbredt underrapporteringen er: Omkring halvdelen af alle kliniske forsøg bliver aldrig offentliggjort, eller de rapporteres ikke i deres helhed. Underrapporteringen gælder både store og små behandlingsforsøg. For at komme problemet til livs og undgå, at forskningsresultater risikerer at ende i skrivebordskuffen, har man etableret registre, forsøgene skal anmeldes til, inden de påbegyndes, og forskere opfordres derudover også til at publicere deres forsøgsprotokoller.³

Man skal være varsom, når man omgås medicinalindustrien. Også i Danmark, og selvom det, man siger, burde være indlysende.

Verdens største medicinalfirma, Pfizer, truer en praktiserende læge med et sagsanlæg for ærekrænkelse og bebuder et erstatningskrav for mistet indtjening.

Årsagen er, at den praktiserende læge, som tidligere er formand for Lægemiddelstyrelsens tilskudsnævn, har betegnet det som »uetisk« og »uredeligt«, at medicinalfirmaet kun offentliggjorde en del af resultaterne fra et forsøg med et nyt gigtmiddel, der er blevet en af de senere års største medicinske salgssucceser.

Medicinalfirmaet offentliggjorde således kun resultaterne fra de første 6 måneder af et forsøg med gigtmedicinen Celebra. De viste, at patienter, der fik det nye gigtmiddel, fik færre mavesår end patienter, der fik et af de ældre traditionelle gigtmidler.

Men forsøget fortsatte, og efter 12 måneder var fordelene ved den nye medicin forsvundet. Men den oplysning udelod medicinalfirmaet, da det offentliggjorde en stor videnskabelig undersøgelse i det ansete amerikanske tidsskrift *Journal of the American Medical Association*.

Det var blandt andet på den baggrund, at Lægemiddelstyrelsen sidste år besluttede at fratage det generelle tilskud til det nye gigtmiddel, som koster cirka fire gange så meget som de gamle gigtmidler.

Beslutningen blev truffet efter indstilling fra medicintilskudsnævnet, hvis formand var Preben Holme Jørgensen, der til daglig er praktiserende læge i Stenløse.”

Drachmann H, Andersen NV. *Medicinalfirma truer læge efter kritik.* Politiken, 24. februar 2004.

Skævvridning ved underrapportering af forskning, såkaldt „publikationsbias“, kan få dødelige følger. En gruppe britiske forskere besluttede i 1993 at offentliggøre resultaterne af et 13 år gammelt behandlingsforsøg. Undersøgelsen gjaldt en ny hjertemedicin, der blev brugt til stabilisering af hjerterytmen hos patienter, der havde haft et hjerteanfald. 9 patienter døde efter at have fået midlet, mens kun 1 døde i kontrolgruppen. Forskerne skrev: „Da vi gennemførte

vores forsøg i 1980, troede vi, at den øgede dødelighed i behandlingsgruppen var en tilfældighed [...] Udviklingen af lægemidlet [lorcaïnid] blev stoppet af kommercielle årsager, og derfor publicerede vi aldrig studiet; det er i dag et godt eksempel på publikationsbias. De resultater, som er beskrevet her [...] kunne have været et forvarsel om kommende problemer.”⁴ De „kommende problemer“, som de refererede til, bestod i, at lignende lægemidler forårsagede titusinder af dødsfald hvert år alene i USA, da de var på højden af deres udbredelse (se kapitel 2).⁵

Marketingbaseret medicin

„Interne dokumenter fra lægemiddelindustrien viser, at den dokumentation, der offentliggøres om deres produkter, ikke altid stemmer overens med de underliggende data. Ifølge branchen og de PR-bureauer, som medicinalindustrien samarbejder med, skal publicering af forskningsresultater først og fremmest styrke salget. Tilbageholdelse, nedtoning og forrejsning af negative data og brug af ghostwritere [se kapitel 10] er blevet redskaber til at sikre, at publicering i medicinske tidsskrifter understøtter salget i videst muligt omfang, samtidig med at der skabes nye, tvivlsomme sygdomme eller de eksisterende sygdomsbegreber udvides, og markedsføringen til lægerne målrettes for at øge profitten. Evidensbaseret medicin er et fornemt ideal, men vi mener, at det er marketingbaseret medicin, der råder i dag.“

Spielmans GI, Parry PI. *From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. Journal of Bioethical Inquiry* 2010;7(1):13-29. Tilgængelig på <http://tinyurl.com/Spielmans>.

Reduktion af tilfældighedernes spil i systematiske oversigter

I kapitel 7 forklarede vi, hvordan man kan mindske effekten af tilfældighedernes spil ved at slå data fra flere forsøg sammen – en statistisk metode, der kaldes „metaanalyse“. Vi brugte eksemplet med 5 forsøg fra 5 forskellige lande, som blev gennemført og finansieret hver for sig, for at finde svaret på det 60 år gamle spørgsmål om, hvor højt iltniveau for tidligt fødte børn skulle have i blodet for at overleve

uden alvorlige funktionsnedsættelser. Dette eksempel viser, at man kan planlægge en metanalyse, allerede *inden* forskningsresultaterne er fremkommet.

I 1974 udarbejdede en svensk læge en systematisk oversigt over forsøg, der sammenlignede resultaterne af brystkræftoperationer med og uden strålebehandling.⁶ Samtlige forsøg havde vist, at der døde flere kvinder, når de fik strålebehandling. Da resultaterne blev sammenfattet statistisk i en metaanalyse, stod det klart, at den øgede dødelighed næppe skyldtes tilfældigheder. De mere detaljerede analyser, der fulgte, og som var baseret på dokumentation fra enkeltpatienter, bekræftede, at strålebehandlingen, som blev brugt dengang, øgede dødeligheden.⁷ Denne indsigt førte til udvikling af en mere sikker behandlingsmetode, men strålebehandling for brystkræft og andre kræftformer har stadig alvorlige skadevirkninger.

Egeninteresser og skæve fremstillinger i systematiske oversigter

Tænk, hvis de, der udarbejder systematiske oversigter, har deres egne interesser, som kan påvirke, hvordan de udarbejder og tolker oversigten? Måske har oversigtsforfatterne modtaget penge fra det firma, der fremstiller det lægemiddel, der bliver testet. Et eksempel på dette er oversigten om kæmpenatlysolie mod eksem. Da dokumentationen om virkningen af olien blev gennemgået, viste det sig, at oversigtsforfattere, der havde tilknytning til producenten, kom frem til mere positive konklusioner end de, der ikke havde den slags kommercielle interesser (se kapitel 2). Det er imidlertid ikke kun kommercielle interesser, som kan føre til skævvredne oversigter. Vi har alle forudfattede meninger, som kan påvirke os – det gælder både forskere, sundhedspersonale og patienter.

Desværre hænder det, at personer med sådanne interesser bevidst får behandlinger til at fremstå bedre, end de er i virkeligheden (se også kapitel 10).⁸ Det sker fx, når forskere med vilje ser bort fra eksisterende dokumentation eller slet og ret fordrejer forskningsresultaterne. Det var det, der skete i 1990'erne, da producenten af det antidepressive middel paroxetin (Seroxat) tilbageholdt vigtige resultater, der tydede på, at lægemidlet forværede symptomerne hos

unge patienter, så nogle af dem overvejede at begå selvmord som løsning på deres depression.⁹ Et af de vigtigste forsøg fra dengang er for nylig blevet reanalyseret, og man må desværre sige, at de oprindeligt publicerede resultater er så misvisende, at det må betegnes som svindel.

Overrapportering er også et problem. Der findes et fænomen, der kaldes „salamirapportering“, hvor forskerne deler resultaterne fra et enkelt forsøg („salamien“) op i flere rapporter, undertiden uden at det fremgår, at der er tale om delrapporter fra ét og samme forsøg. På den måde kan ét enkelt positivt forsøg præsenteres som flere forskellige forsøg i flere tidsskrifter og dermed give et falsk indtryk af, at man ved mere, end man gør.¹⁰ Nu til dags er det lettere at påvise denne form for snyd, fordi langt de fleste forsøg bliver registreret i en database ved opstart og får et unikt identifikationsnummer.

Hvad kan der ske, hvis ikke al relevant og pålidelig evidens vurderes?

Fair test af behandlinger indebærer, at man først systematisk fremskaffer alle relevante og pålidelige studier for at finde ud af, hvad der allerede er kendt. Det kan undertiden være værdifuldt også at indsamle dyreforsøg og forsøg med raske forsøgspersoner, som nye behandlinger sommetider testes på. Det vigtigste er dog at indsamle tidligere forsøg på patienter. Hvis man undlader at gøre dette eller ikke gør det grundigt nok, kan det have alvorlige følger, og man spiller værdifulde ressourcer både i sundhedsvæsenet og forskningen.

Patienterne skal beskyttes mod unødigt skade

Amerikanske forskere gik 30 år tilbage i tiden og undersøgte, hvilke behandlinger medicinske lærebøger havde anbefalet til patienter med hjerteanfald. Forskerne sammenlignede det, der stod i bøgerne, med den eksisterende viden fra samme tid, som kunne have været taget med i betragtning, hvis forfatterne havde gennemgået den daværende relevante forskning systematisk.¹¹ Analysen viste, at mange af lærebøgernes anbefalinger var fejlagtige, fordi de ikke byggede på systematiske oversigter, og konsekvenserne var katastrofale. I nogle

tilfælde blev patienter ikke behandlet med livreddende medicin (fx blodpropopløsende midler). I andre tilfælde fortsatte lægerne med at anbefale behandlinger, som for længst var blevet påvist at være dødelige (fx lægemidler mod rytmeforstyrrelser ved hjerteanfald, se ovenfor og kapitel 2). Faktisk er det sådan, at nogle lærebøger til medicinstuderende finansieres af medicinalindustrien.¹²

Forskning er kumulativ, men forskere akkumulerer ikke evidensen på videnskabelig vis

„Igennem de sidste 25 år har forskere talt om noget, der hedder ‘kumulativ metaanalyse’, og det betyder i bund og grund, at man løbende udarbejder en metaanalyse for en bestemt behandling. Hver gang der kommer et nyt forsøg, plotter man tallene ind og får et opdateret samlet resultat og en idé om, i hvilken retning resultaterne peger. Det bedste er, at man på den måde kan påvise statistisk signifikante resultater, så snart de tegner sig, uden at risikere menneskers liv ved at lave yderligere unødvendig forskning.“

Goldacre B. *Bad Science: How pools of blood trials could save lives.*
The Guardian, 10. maj 2008, p. 16.

Det er patienterne, det går ud over, hvis man ikke sammenfatter forskningsresultaterne i systematiske oversigter, som opdateres, i takt med at nye resultater kommer til. Endnu et eksempel: Ved behandling af blødninger skulle man tro, at kunstigt fremstillet blod, der ikke kræver opbevaring på køl eller en test for krydsreaktioner, burde være et godt alternativ til rigtigt blod. Men det troede man kun, indtil man fik lavet en systematisk oversigt. Da så man, at kunstigt blod øger risikoen for hjerteanfald og død. En systematisk oversigt af de randomiserede forsøg, der er foretaget siden slutningen af 1990'erne, viser, at risikoen kunne og burde være blevet opdaget flere år tidligere, end det skete.¹³

Forsøgsdeltagerne skal også beskyttes mod unødigt skade

Hvis man ikke evaluerer det samlede vidensgrundlag, er der også risiko for, at forsøgsdeltagerne skades unødigt. Man kan fx risikere

at gennemføre forskningsprojekter, hvor ikke alle deltagerne får en behandling, som allerede har vist sig at virke. Blandt patienter, der skulle tarmopereres, fortsatte forskere eksempelvis længe med at lave sammenlignende forsøg af den forebyggende effekt af antibiotika, hvor halvdelen af forsøgspatienterne ikke fik nogen behandling – til trods for at det allerede var bevist, at en sådan behandling før indgrebet mindsker dødeligheden som følge af komplikationer. Men forskerne havde ikke udarbejdet nogen systematisk oversigt over de kendte resultater og undlod at give halvdelen af patienterne den allerede dokumenterede behandling med antibiotika. Denne alvorlige fejl blev åbenbart overset af dem, der finansierede forsøget, og af de videnskabetiske komitéer, som gennemgik og godkendte forskningsprotokollerne uden at stille kritiske spørgsmål.

Det er ikke kun patienter med behov for behandling, som kan skades eller dø på den her måde. Raske forsøgspatienter kan også rammes. I den første testfase af et nyt lægemiddel deltager der ofte raske forsøgspersoner. På et privat forskningscenter i London gav man i 2006 6 unge frivillige mænd en injektion af et lægemiddel, der ikke tidligere var anvendt til mennesker. Alle 6 fik injektionen samtidigt og blev ramt af voldsomme, livstruende komplikationer, og en af dem mistede både fingre og tæer. Tragedien kunne højst sandsynligt have været undgået,¹⁴ hvis rapporten om kraftige reaktioner på et lignende stof var blevet sendt til publicering,¹⁵ og hvis forskerne havde udarbejdet en systematisk oversigt over alt, hvad der allerede var kendt om effekten af den nye type lægemiddel.¹⁶ Hvis de havde gjort det, havde de måske afbrudt forsøget, eller de kunne have advaret de raske forsøgspersoner om risikoen.¹⁷ Det var i øvrigt i strid med reglerne at give stoffet til alle forsøgspersonerne på én gang; man skal kun give et helt nyt stof til én person ad gangen, så man kan se, hvad der sker, før man eventuelt fortsætter.

Sløseri med ressourcer i sundhedsvæsenet og ved medicinsk forskning

Når man ikke udarbejder systematiske oversigter over relevant og pålidelig forskning, risikerer man ikke kun at skade forsøgspatienterne; det kan også føre til sløseri med ressourcerne inden for sund-

hedsvæsenet og i den medicinske forskning. I 1980'erne og 1990'erne var der fx over 8000 patienter, der deltog i adskillige forsøg med et nyt lægemiddel mod hjerteanfald. Hollandske forskere gennemgik resultatet af disse forsøg i en systematisk oversigt uden at finde nogen gavnlige effekter (se kapitel 10).¹⁸ De besluttede derefter at se på resultaterne af tidligere udførte dyreforsøg med samme lægemiddel. Heller ikke her fandt de nogen gavnlige effekter.¹⁹ Hvis de ansvarlige for dyreforsøgene og de kliniske forskere havde gennemgået forsøgsresultaterne systematisk, efterhånden som de fremkom, er det usandsynligt, at tusindvis af patienter ville være blevet bedt om at deltage i de kliniske forsøg. Ressourcerne kunne have været brugt bedre til behandling af patienter med hjerteanfald, og forsøg med større relevans kunne være blevet prioriteret. Dette eksempel er langt fra enestående.²⁰

Kunne et liv have været sparet, hvis man var startet med at tjekke evidensen?

Ellen Roche, en 24-årig kvinde, der deltog som rask forsøgsperson i et astmastudie på John Hopkins University, døde i 2001 på grund af tiltagende lunge- og nyresvigt efter at være blevet bedt om indånde et kemisk stof. Denne tragiske hændelse kunne have været undgået. Efter dødsfaldet kom det frem, at forskeren, der ledte forsøget, og den videnskabetiske komité, der godkendte forsøget, tilsyneladende havde overset en række signaler om risikoen ved hexamethonium, som Roche blev bedt om at indånde. Det, der gør sagen endnu mere chokerende, er, at der allerede var publiceret videnskabelig evidens for, at stoffet er farligt. *The Baltimore Sun* konkluderede, at selvom lægen, som ledte forsøget, dr. Alikis Togias, 'oprigtigt' havde forsøgt at finde dokumentation for stoffets skadevirkninger, havde han tydeligvis begrænset sin søgning til en mindre gruppe kilder, deriblandt PubMed (en stor international medicinsk database, som fortrinsvis rummer artikler, der er publiceret i 1966 og senere). Publicerede artikler fra 1950'erne, som der blev henvist til i senere publikationer, advarede imidlertid om lungeskader ved brug af hexamethonium.

Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. *Information Today*, 2001;18:51-4.

Nye forskningsrapporter bør starte og slutte med systematiske oversigter

Rapporten om et forsøg²¹ af effekten af steroidpræparater til personer med akutte hovedtraumer er et skoleeksempel på, hvordan Bradford Hills 4 spørgsmål (se kapitel 8) kan besvares. Forskerne forklarede, at de satte forsøget i gang, fordi deres systematiske oversigt over tidligere forsøg havde påvist en betydelig usikkerhed om effekten af denne almindelige behandling, og at det tydede på, at brugen af behandlingsmetoden varierede en hel del.

Forskerne beskrev, hvilke forholdsregler de havde taget for at minimere risikoen for systematiske fejl, og hvordan de begrænsede tilfældighedernes spil ved at medtage tilstrækkeligt mange patienter i forsøget, som viste, at steroidpræparater som behandling til patienter med alvorlige hjerneskader øger dødeligheden.

Det medicinske tidsskrift *The Lancets* vejledning til forfattere af videnskabelige artikler: Sæt forskningsresultaterne i sammenhæng

Systematisk oversigt

Denne del skal indeholde en beskrivelse af, hvordan forfatterne har søgt efter al videnskabelig evidens. Forfatterne skal også angive, hvordan de har vurderet kvaliteten af evidensen, dvs. hvordan de har udvalgt og kombineret evidensen.

Tolkning

Her skal forfatterne angive, hvordan forsøget bidrager til den samlede viden, når det lægges til resultaterne af tidligere forsøg.

Alle studier, uanset om de er randomiserede eller ej, som indsendes efter den 1. august 2010 [...] skal i artiklens diskussionsafsnit vurdere resultaterne på baggrund af det samlede videnskabelige grundlag.

Clark S, Horton R. Putting research into context – revisited. *The Lancet* 2010; 376:10-11.

Sidst, men ikke mindst, gav de læseren al nødvendig dokumentation til at forhindre tusindvis af dødsfald som følge af denne udbredte behandling. Det gjorde de ved at opdatere den indledende systematiske oversigt over tidligere forsøg og sammenholde den med de nye resultater fra deres eget forsøg.

HOVEDPUNKTER

- ✓ Et enkelt forsøg er sjældent tilstrækkeligt som videnskabeligt grundlag for valg af behandlingsmetode.
- ✓ Gavnen af forskellige behandlingsmetoder bør vurderes med systematiske oversigter over alle relevante og pålidelige forskningsresultater.
- ✓ Når man gennemfører systematiske oversigter, er det vigtigt – ligesom i de enkelte forsøg – at gøre, hvad man kan for at minimere risikoen for systematiske fejl og tilfældigheder.
- ✓ Hvis man ikke tager hensyn til systematiske oversigter, risikerer man at skade patienterne og spilde ressourcerne i sundhedsvæsenet og den medicinske forskning.

Regulering af kliniske forsøg: en hjælp eller en hindring?

De forrige kapitler har vist, at behandlingsmetoder sjældent evalueres grundigt, og at der fortsat ofte hersker unødvendig usikkerhed om behandlingseffekter. Som vi nævnte i kapitel 5, forekommer der stadig holdninger, som aktivt hindrer sundhedspersonalet i at samarbejde med patienterne om at øge deres viden om effekten af forskellige behandlinger. Og hvor mærkeligt det end må lyde, bidrager mange landes systemer til regulering af medicinsk forskning til at opretholde problemet ved at skelne uhensigtsmæssigt mellem forskning og behandling. Forskning betragtes som noget risikofyldt, der kræver streng kontrol. I modsætning til dette betragtes rutinebehandling som meget mindre problematisk, selvom patienterne kan udsættes for betydelige risici, når de får behandlinger, der er utilstrækkeligt dokumenterede eller slet ikke er blevet videnskabeligt testet.

Hvem siger, at medicinsk forskning er dårligt for helbredet?

„Diskussioner om etik i medicinsk forskning handler ofte om, hvordan forskningen bør reguleres. Men medicinsk forskning er på mange måder strengere reguleret end medicinsk praksis. Hvis man gennemgår de utallige retningslinjer, der findes for medicinsk forskning, er det ikke underligt, hvis man begynder at tro, at forskning er lige så skadeligt for helbredet som rygning.“

Hope T. *Medical ethics: a very short introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2004.

Hvorfor betragtes forskning som så risikofyldt og som noget, der bør underlægges særlig kontrol i modsætning til rutinebehandlinger (som har konsekvenser for langt flere patienter)? Vi må naturligvis ikke glemme, at der historisk set har været forskere, som har eksperimenteret med og udnyttet patienter til eget formål. Og det sker også, at noget går galt i forskningen. Der findes rigeligt af frygtelige historier. Der er desuden den risiko, at nogen betragter enkeltpersoner, der deltager i et forskningsprojekt, som mindre vigtige end selve forskningsprojektet.

Farlige videnskabsmænd findes ikke kun på film, desværre

„Kun en måned før, at Nobelkomitéen på Karolinska Institutet (KI) i Stockholm skal udpege, hvem der skal modtage årets nobelpris i medicin, er forskningshospitalet ramt af en kæmpemæssig skandale.

Den handler om den italienske stjernekirurg Paolo Macchiarini, der er blevet sparket ud af Karolinska, efter han er blevet afsløret i fusk med sin forskning. Han mistænkes for at være skyld i to patienters død.

Sagen sværter medlemmer af Karolinskas Nobelforsamling, og først på ugen valgte den medicinske forskningsenheds bestyrelse at træde tilbage.

Den tidligere rektor ved KI, som ansatte Macchiarini som gæsteprofessor i 2010, Harriet Wallberg, er i denne uge blevet fyret af regeringen som øverste chef for universiteterne og de højere læreanstalter. Hun og hendes efterfølger som rektor, Anders Hamsten, er samtidig smidt ud af Karolinskas Nobelkomité.

I en ny undersøgelsesrapport spørges der med forundring, hvordan rektor, bestyrelse og flere af Karolinskas førende forskere har kunnet sige god for Macchiarini.

– Jeg har aldrig set magen til negative referencer. Han er for eksempel tidligere blevet omtalt i italienske medier, og han er tidligere blevet fradømt en stilling i Firenze for manglende kompetence. Man burde tænke sig om, når man ser sådanne referencer, siger undersøgelseslederen, Sten Heckscher.

Sagen kan komme til at koste på omdømmet for Karolinska Institutet. Det mener i hvert fald Tore Frängsmyr, professor emeritus i videnskabshistorie.

– Det er katastrofalt. KI har jo været bedst i Sverige, ligget i toppen på alle lister, og så sker det her, siger han.

Italieneren beskyldes for at have fusket med sin forskning, der ligger til grund for opsigtsvækkende operationer med indsættelse af kunstige luftrør.

Han var ansat på KI fra 2010 til 2016. På Karolinskas Universitetshospital indopererede han tre kunstige luftrør, men i to tilfælde døde patienterne.

Italieneren blev fyret i marts i år, samtidig med at en del af bestyrelsen på KI blev udskiftet.

I den nye undersøgelsesrapport spørges der næsten med vantrø, hvordan Karolinskas rektorer og forskere, og det skulle ellers være nogle af Sveriges bedst uddannede og klogeste hoveder, kunne falde på halen for italieneren.

Normale regler blev ikke fulgt i ansættelsen, og 14 svenske professorer skrev under på, at det var vigtigt, at KI ansatte Macchiarini. Henvendelser udefra, hvor KI blev advaret mod at ansætte ham, blev ignoreret, hedder det.”

Ritzau. Kæmpe skandale rammer Sveriges Nobel-hospital. Berlingske, 7. september 2016.

Situationen kompliceres yderligere af, at forskerne kan have vidt forskellige motiver. Nogle forskere gennemfører først og fremmest forsøg af samfundsmæssige hensyn, mens penge eller karrieremuligheder driver andre. Indimellem kan det være svært at gennemskue, hvad forskernes motiv er. Derfor kan forskning en gang imellem virke skræmmende for patienterne. Det er en af grundene til, at forskning på sundhedsområdet er så stramt reguleret.

Til at beskytte mennesker mod at blive skadet og udnyttet i forskningens navn har vi de videnskabsetiske komitéer. De regionale videnskabsetiske komitéer behandler anmeldelser af forskningsprojekter. Komitéerne er vigtige, fordi de er med til at skabe et overblik over forskningen og øger chancen for, at de forsøg, der igangsættes, er udformet med henblik på patienternes interesser.

De regionale videnskabelige komitéer består ofte af ulønnede personer, mens formanden og næstformanden modtager et honorar, og der er overvægt af lægfolk (6 lægfolk og 5 sundhedsfaglige). De vurderer mange forskellige slags studieprotokoller (forskernes plan for, hvad de har tænkt sig at gøre) og den information, der skal gives til deltagerne. Komitéerne kan kræve, at forskerne ændrer protokollen for forsøget eller informationen til deltagerne. Uden komitéernes godkendelse må et forskningsprojekt ikke sættes i gang. På den måde prøver komitéerne at sikre sig, at deltagerne ikke udsættes for unødigt risiko, og de fungerer som garant for, at forskere ikke bare kan gøre, hvad de har lyst til.

Forskning er underlagt flere andre former for regulering. De fleste lande har en lovgivning om forskning. I EU skal alle medlemslandene eksempelvis følge EU-direktivet om kliniske forsøg, der fastlægger krav til kliniske forsøg med lægemidler. Flere lande har også egne kontrolorganer, og andre love har også betydning for forskningen, selvom de ikke er lavet med forskning for øje. Mange lande har fx persondatalove, der beskriver, hvordan personoplysninger skal håndteres. Forskningen reguleres også af faglige retningslinjer og internationale regler. Læger og sygeplejersker er fx bundet af deres faglige organisations etiske regler og risikerer at miste deres autorisation eller at opleve andre sanktioner, hvis de bryder disse regler. Internationale deklarationer som Verdenslægeorganisationens Helsinki-deklaration fastsætter standarder og har ofte meget stor indflydelse, selvom de ikke er juridisk bindende.

Fungerer kontrolorganerne efter hensigten?

Som nævnt stiller vores kontrolsystemer meget højere krav til dem, der ønsker at undersøge en dårligt dokumenteret behandling, end til dem, der tilbyder patienterne den samme behandling i almindelig klinisk praksis. I mange lande er systemet så kompliceret, at det kan få en til at miste pusten. Forskere skal sommetider have godkendelser fra flere forskellige steder, og sommetider er kravene modstridende.

Alt i alt kan systemet som helhed hæmme og forsinke indsamling af information, som kunne gøre vores sundhedsvæsen sikrere for alle.

Persondataloven og regler om tavshedspligt er lavet med de bedste intentioner, men i mange lande har de gjort det utroligt vanskeligt for forskere at indsamle rutinemæssige data fra patientjournaler, der kunne bidrage til at påvise fx skadevirkninger ved en behandling. For forskere, der planlægger kliniske forsøg, kan det tage flere år fra idé til start af forsøget, og selv derefter kan rekrutteringsprocessen bremses af forskellige myndighedskrav.

I den ideelle verden

„I den ideelle verden ville vi i videst muligt omfang indsamle anonymiserede data om behandlingsresultater og sammenligne dem med de behandlinger, patienterne har fået. Kun de, der sætter deres privatliv højere end andre menneskers liv, skulle undtages [...] I den ideelle verden ville alle patienter, der havde behov for behandling, og hvor der var tvivl om, hvilken behandling der var bedst, ganske enkelt blive tildelt en behandling i et randomiseret forsøg, og derefter ville man registrere forløbet. I den ideelle verden ville denne holdning være så indarbejdet i sundhedsvæsenet, at ingen patienter ville skænke det en tanke.“

Goldacre B. Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. *The Guardian*, 17. juli 2010. Tilgængelig på <http://www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didnt-manage-it-really-really-badly/>

I praksis betyder det, at læger kan give udokumenterede behandlinger til patienter, så længe patienterne samtykker, og så længe behandlingen gives inden for rammen for „normal“ klinisk praksis. Hvis man på den anden side ønsker at gennemføre et forsøg af de samme behandlinger for at evaluere dem ordentligt, kræver det en særlig godkendelsesproces. Dette betyder, at læger, der arbejder med patienter, måske afstår fra at gennemføre nødvendig forskning og i stedet fortsætter med at ordinere behandlinger uden at forholde sig til eventuel tvivl om effekten (se kapitel 5).

Reguleringen af forskning er med sit fokus på risici og beskyttelse af potentielle deltagere i forsøg blevet overbeskyttende og glemmer, at patienter og offentligheden i stigende grad involverer sig i forsk-

ningsprocessen (se kapitel 11). Men der er en lovende tendens, i og med at myndighederne har fået øjnene op for, at den hidtidige stive, firkantede tilgang til den etiske side af forskningen kan være unødigt komplicerende.¹ I Storbritannien er man eksempelvis i gang med at evaluere, om der kan indføres en enklere og hurtigere proces for udarbejdelse af protokoller til forsøg, der ikke rejser væsentlige etiske spørgsmål.

Information og samtykke

Kravet om deltagerinformation og samtykke i forsøg er en af de ting fra kontrolinstanser, der snarere modvirker end fremmer forskning i behandlinger, der hersker usikkerhed om. Det er vigtigt – og etisk korrekt – at tage hensyn til *alle*, der får en behandling, og ikke kun det fåtal, som deltager i randomiserede forsøg.² Mange mener, at de principielle krav om informeret samtykke til behandling burde gælde, uanset om behandlingen tilbydes inden for eller uden for et forskningsprojekt. For at patienterne skal kunne tage en beslutning, som stemmer overens med deres værdier og ønsker, skal de have så meget information, de har behov for, og på det tidspunkt, de selv vælger.

Når en behandling tilbydes eller ordineres i daglig praksis, tager man hensyn til, at folk har forskellige ønsker og behov, som kan ændre sig over tid. Man tager også hensyn til, at folk er forskellige i forhold til, hvor meget og hvilken slags information de ønsker; om de forstår al informationen, når den gives; og hvor stor deres bekymring måtte være. Sundhedspersonalets opgave er at være lydhøre og hjælpe den enkelte patient med at vælge den behandling, som passer patienten bedst på det givne tidspunkt.

I forskningssammenhæng er det imidlertid anderledes. Der gennemses informationen af kontrolinstanser, som kræver, at der skal gives så meget relevant information som muligt på det tidspunkt, hvor de potentielle deltagere spørges, om de vil deltage i et klinisk forsøg. Dette kan vække unødigt bekymring, frustration eller angst hos dem, der foretrækker at „lade lægen bestemme“.³

Nyt syn på informeret samtykke

„Nogen er begyndt at tvivle på, om informeret samtykke er en forudsætning for god biomedicinsk praksis, og [...] om forsøgene på at opnå informeret samtykke er nødvendige eller realistiske. Vi håber, at de massive krav om informeret samtykke, der er blevet indført gennem de sidste 50 år, vil blive ændret og minimeret inden så længe.“

Manson NC, O'Neill O. *Rethinking informed consent in bioethics*.
Cambridge: Cambridge University Press, 2007, p. 200.

Det kliniske forsøg med koffeinbehandling af for tidligt fødte børn (som vi omtalte i kapitel 5) er et godt eksempel på risikoen ved at kræve, at mulige forsøgsdeltagere skal have så meget information som muligt. Koffeinforsøget omfattede over 2000 for tidligt fødte børn på verdensplan, men det tog et år længere end forventet, fordi det var vanskeligt at rekruttere deltagere. Det tog særlig lang tid i Storbritannien, hvor flere forskningscentre trak sig fra forsøget på grund af forsinkelser i godkendelsesprocessen. Desuden krævede de videnskabsetiske komitéer, at forældrene skulle informeres om, at koffein kan udløse kramper hos spædbørn, til trods for at denne komplikation kun var set ved en 10 gange så stor dosis. Forældre blev altså præsenteret for information, der kunne virke skræmmende, og som de sandsynligvis ikke havde brug for og heller ikke havde fået, hvis koffein havde været brugt som rutinebehandling.

En nøgtern holdning til informeret samtykke er god medicinsk praksis

„Det, der mangler i debatten om informeret samtykke, er spørgsmål som: Hvad er det, som patienten reelt forstår? Hvilken information vil patienten gerne have? Hvordan håndterer man patienter, som vil vide så lidt som muligt? Der er ikke megen viden, der belyser, hvordan patienter opfatter og forstår den information, de får. Den behandlende læge synes ofte, at det er svært at vide, hvor meget patienten og de pårørende har forstået af den information, der er givet. Forståelsen påvirkes af, hvem

der har givet informationen, hvordan den er blevet formidlet, og hvor lang tid eller i hvilken sammenhæng patienten har brug for for at fordøje informationen. En paternalistisk tilgang er ikke acceptabel på dette område. Det, der er centralt og kendetegnende for god praksis, er almindelig sund fornuft, hvor man forklarer tingene tydeligt, justerer, hvad man siger, efter patientens ønske og sørger for at tjekke, hvor meget af informationen patienten har forstået.”

Gill R. How to seek consent and gain understanding. *BMJ* 2010;341:c4000.

Der findes ikke evidens for, at den omfattende regulering af forskning gør mere gavn end skade.⁴ Den evidens, der findes, er faktisk urovækkende. Der findes eksempler på, at et obligatorisk „ritual“ med skriftligt informeret samtykke forud for en behandling, der skal gives umiddelbart i en akut situation, kan have ført til dødsfald, samt at man har undervurderet behandlingseffekterne.⁵

At indhente skriftligt samtykke kan således i nogle tilfælde gøre mere skade end gavn. I lighed med andre velmente tiltag bør effekten af dette krav evalueres nøje. De dødelige konsekvenser, som vi har været inde på, kunne have været påvist for flere årtier siden, hvis det forskningsetiske miljø havde påtaget sig ansvaret for at undersøge, om de gavnlige virkninger opvejer skadevirkningerne ved denne regulering.

Hvis man erkender, at tillid mellem læge og patient er selve forudsætningen for en tilfredsstillende konsultation, er det bedre at have en fleksibel tilgang til det at informere potentielle forsøgspartnere frem for slavisk at skulle følge stramme og standardiserede regler. Men som kontrolinstanser inden for forskning fungerer i dag, kan lægerne ikke selv afgøre, hvordan de skal informere patienterne om forskningsprojekter. Derudover synes mange, at det er svært at tale om den usikkerhed, der er forbundet med al forskning. Som nævnt i kapitel 5 kan det være vanskeligt for en læge at sige, at man ikke ved, hvilken behandling der er bedst, og mange patienter ønsker ikke at høre det. Både læger og patienter har brug for en bedre forståelse af usikkerhed, og hvorfor der er behov for forskning (se kapitel 11).

Skal vi vælge ud fra akademiske konventioner eller sund fornuft?

„For 12 år siden gik jeg fra at være læge til at være patient, da jeg som 33-årig fik brystkræft. Dengang var jeg i gang med min ph.d.-afhandling om udfordringerne ved at anvende randomiserede forsøg til at vurdere behandlingseffekter inden for mit eget fagområde (tandregulering). Da jeg fordybede mig i emnet, blev jeg klar over fordelene ved at deltage i kliniske forsøg og ironisk nok også, hvor lidt man ved om behandling af yngre kvinder med brystkræft i et tidligt stadie. Da jeg fik diagnosen, spurgte jeg derfor lægen, om der var nogle randomiserede forsøg, som jeg kunne deltage i. Hans svar rystede mig. Han sagde, at jeg „ikke måtte lade akademiske konventioner hindre mig i at få den behandling, der var den bedste for mig.“ Men hvad var den bedste behandling? Det vidste jeg i hvert fald ikke, men til gengæld var jeg jo klar over, at lægevidenskaben heller ikke vidste, hvad den optimale behandling for brystkræft hos kvinder under 50 år var. Så hvad skulle jeg gøre?“

Harrison J. Testing times for clinical research. *The Lancet* 2006;368:909-10.

Det, som kontrolinstanserne ikke gør

Selvom kontrolinstanserne stiller store krav til forskerne, før forsøg sættes i gang, er der flere påfaldende ting, som de undlader at gøre eller ikke gør godt nok. Mange instanser sikrer ikke i tilstrækkelig grad, at der rent faktisk er behov for de forsøg, der planlægges – de beder fx ikke forskerne om at dokumentere, at de har undersøgt eksisterende evidens systematisk, før der sættes nye forsøg i gang (se kapitel 8, om hvorfor det er så vigtigt med systematiske oversigter).

Desuden gælder kontrolindsatsen mest indledningsfasen, og fokus er på forsøgsdeltagerne. Der gøres overraskende lidt for at overvåge forsøgene, når de er i gang, og for at sikre, at forskerne straks ved projektets afslutning (eller i det hele taget) publicerer rapporter, hvori de angiver, på hvilken måde deres resultater har bidraget til at reducere usikkerheden.

Det, som kontrolinstanser burde gøre

„Hvis etikere og andre vil kritisere noget i kliniske forsøg, bør de fokusere på videnskabeligt utilstrækkelige arbejder, overflødige gentagelser og ikke mindst ubegrundede eksklusioner af visse typer patienter samt uretfærdig eller urimelig brug af ressourcer. Den aktuelle debat er mangelfuld, fordi ingen sætter fokus på, hvad formålet med videnskabelige forsøg i virkeligheden er – nemlig at sikre, at de behandlingsmetoder, vi anvender, er sikre og fungerer bedre end alternativerne. Man kan ikke skyde genvej i etikken – lige så lidt som man kan det i klinisk forskning.“

Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.

Personer, der bliver spurgt, om de vil deltage i forskningsprojekter, skal kunne have tillid til, at forsøgene er vigtige, og at deres bidrag gør en forskel. Kontrolinstanser bør gøre mere for at forsikre dem om begge dele samt afskaffe unødige hindringer for at lave god forskning af betydning for patienterne. Der er en stigende forståelse af, at test af behandlinger er noget, der vedrører alle. Patienter og offentligheden griber gerne chancen for at engagere sig i, hvordan forskningsprojekter udformes og gennemføres (se kapitel 11), og det betyder, at de kan blive en stærkere stemme i debatten om de problemer, som forskningens kontrolinstanser skaber.

Vi har ytringsfrihed i Danmark. Bare ikke når eksportmilliarder står på spil. Institut for Rationel Farmakoterapi (nu Indsatser for Rationel Farmakoterapi) findes stadig, selvom der var tale om, at det skulle nedlægges så sent som i 2012. Deres formål er at fremme rationel brug af lægemidler i almen praksis.

„Indenrigs- og sundhedsminister Lars Løkke Rasmussen (V) banker nu Lægemiddelstyrelsen på plads, efter at en medarbejder fra et institut under styrelsen offentligt havde udtalt sig kritisk om Lundbecks præparat Ciprax. Lundbeck og Lægemiddelindustriforeningen erklærer sig tilfredse med ministerens reaktion.“

„Vi er tilfredse med svaret og med den indskærpelse til Lægemiddelstyrelsen, som ministeren giver. Vi betragter nu sagen som afsluttet,“ siger H. Lundbecks koncernchef, Erik Sprunk-Janssen.

Også Lifs formand, Teddy Helbo Larsen, betragter sagen som lukket, efter at Lars Løkke Rasmussen i et tre sider langt brev giver Lif medhold i den klage, som foreningen havde sendt til ministeren.

„Det er klar tale fra ministeren. Der er ikke så mange muligheder for fortolkning, og det er vi meget tilfredse med. Vi føler, vi er blevet hørt, og vi er meget glade for ministerens holdning. Havde han ikke haft den holdning, havde det været et problem for os,“ siger Teddy Helbo Larsen til Børsen.

Baggrunden for ministerens brev til Lif er, at en medarbejder fra Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF), der hører under Lægemiddelstyrelsen [IRF hører i dag under Sundhedsstyrelsen], i oktober udtalte til Reuters Finans, at Lundbecks nye lykkepille, Cipralext, ikke havde nogen fordel i forhold til et konkurrerende antidepressivt middel fra det amerikanske medicinalfirma Wyeth. Det fik Lundbeck til at kritisere IRF i skarpe toner, og Lif, som Lundbeck er medlem af, sendte efterfølgende en skriftlig klage til Lars Løkke Rasmussen. Heri påpegede Lif det kritisable i, at IRF har overskredet sit kompetenceområde ved udtalelsen, og at den kan have skadet den internationale konkurrenceevne og dansk eksport. Det er denne klage, som Lars Løkke Rasmussen nu har givet svar på. Et svar hvori det slås fast, hvad instituttet må udtale sig om.

„Det er blevet præciseret, hvad et offentligt institut under Lægemiddelstyrelsen kan og bør, og hvad det ikke kan og ikke bør. Jeg vil gerne understrege endnu en gang, at vi ikke har noget ønske om, at instituttet ikke skal eksistere. Men den måde og den arbejdsform, som instituttet har anvendt i denne helt konkrete sag, kan vi ikke leve med, og det har ministeren nu sat på plads,“ siger Teddy Helbo Larsen.

Dagbladet Børsen forsøgte i går forgæves at få fat i Lægemiddelstyrelsens direktør, Jytte Lyngvig, for en kommentar.“

Kongskov J. Rap over fingrene til styrelse. Børsen, 18. november 2002.

HOVEDPUNKTER

- ✓ Regulering af forskning er unødigt kompleks.
- ✓ Nuværende kontrolforanstaltninger hæmmer gennemførelsen af fair test, der har til formål at sikre bedre behandling i sundhedsvæsenet.
- ✓ Trods de omfattende krav, som forskere pålægges, gør kontrolinstanserne meget lidt for at sikre, at planlagte forsøg rent faktisk er nødvendige og gavner patienterne.
- ✓ Kontrolinstanserne gør meget lidt for at overvåge og følge op på godkendte forskningsprojekter.

Forskning – god, dårlig og unødvendig

I tidligere kapitler har vi understreget, at behandlingsforsøg skal udformes omhyggeligt og besvare spørgsmål, som har betydning for patienterne. Selvom resultaterne ikke altid bliver, som man ønsker, har forsøget alligevel ført til vigtig indsigt og mindre usikkerhed.

Meget af den forskning, der udføres inden for sundhedsområdet, er god, og den bliver hele tiden bedre, i takt med at den følger regler for udformning og rapportering.¹ Men af forskellige grunde udføres og publiceres der også stadig en hel del dårlig og unødvendig forskning. Og trods det evige krav om mere forskning ville en bedre strategi være at gennemføre færre, men mere fokuserede og velbegrundede forsøg med udgangspunkt i patienternes behov. Det er emnet for dette kapitel.

God forskning

Slagtilfælde

Slagtilfælde er en af de almindeligste årsager til, at patienter dør eller får langvarig funktionsnedsættelse. Dødeligheden ligger på 1-2 ud af 6 første gang og stiger til 4 ud af 6 for efterfølgende slagtilfælde. En af årsagerne til slagtilfælde er forsnævring (stenose) af halspulsåren, som forsyner hjernen med blod. Fedtaflejringer i arteriernes vægge kan rive sig løs og blokere mindre sidearterier og på den måde føre til

slagtilfælde. I 1950'erne begyndte man inden for hjerte-kar-kirurgien at anvende en metode, der kaldes endarterektomi, hvor åreforkalkningen „skrælles“ ud. Man håbede, at man dermed kunne mindske risikoen for slagtilfælde. Men som ved alle operationer medfører indgrebet også risiko for komplikationer.

Endarterektomi blev stadig mere udbredt, men det var først i 1980'erne, at man satte randomiserede forsøg i gang for at evaluere metoden. Den viden, man opnåede, fik afgørende betydning for både patienter og læger. Man gennemførte to velplanlagte forsøg – et i Europa og et i Nordamerika – med patienter, der allerede havde symptomer på forsnævring af halspulsåren (mindre slagtilfælde eller forbigående, slagtilfælde-lignende symptomer), for at sammenligne operation med den bedste ikke-kirurgiske behandling. Flere tusinde patienter deltog i disse længerevarende forsøg. Resultaterne blev publiceret i 1990'erne og viste, at operationsmetoden førte til færre tilfælde af slagtilfælde og død, men at resultatet varierede afhængigt af graden af forsnævring i halspulsåren. For patienter med relativt små forsnævninger var operationen skadelig, fordi selve indgrebet øger risikoen for slagtilfælde. Disse vigtige resultater fik direkte betydning for klinisk praksis.^{2,3}

Svangerskabsforgiftning

Et andet eksempel på fremragende forskning gælder gravide kvinder. På verdensplan dør der cirka 600.000 kvinder hvert år af komplikationer i forbindelse med graviditet. De fleste dødsfald sker i udviklingslandene, og mange er forbundet med de krampeanfald, der kan opstå ved svangerskabsforgiftning, såkaldt eklampsi. Svangerskabsforgiftning er en livstruende tilstand for både mor og barn. De første tegn (præeklampsi) er hyppigst forhøjet blodtryk og proteiner i urinen.

I 1995 viste forskning, at injektioner med magnesiumsulfat, en enkel og billig medicin, kunne forhindre krampeanfald hos kvinder med svangerskabsforgiftning i at komme igen. Samme forsøg viste også, at magnesiumsulfat var bedre end andre krampeforebyggende midler, blandt andet et, som var meget dyrere end de andre. Forskerne vidste derfor, at det var vigtigt at finde ud af, om magnesiumsulfat

kunne forebygge, at kramper overhovedet *opstod* hos kvinder med tegn på svangerskabsforgiftning.

Det såkaldte Magpie-forsøg blev udarbejdet for at få besvaret dette spørgsmål. Det var et stort og vigtigt forsøg, der omfattede 10.000 gravide med tegn på svangerskabsforgiftning fra 33 lande. Ud over almindelig pleje fik halvdelen af kvinderne en injektion med magnesiumsulfat, og halvdelen fik placebo. Magpie-forsøget gav entydige og overbevisende resultater. Det viste, at magnesiumsulfat nedsatte forekomsten af kramper til under halvdelen. Derudover var der færre dødsfald blandt mødrene, selvom risikoen for barnet ikke så ud til at blive mindre. Bortset fra mindre alvorlige skadevirkninger lod det ikke til, at magnesiumsulfat var skadelig for hverken mor eller barn.^{4,5}

Min oplevelse af Magpie-forsøget

„Jeg var utroligt glad for at kunne være med i et så vigtigt forsøg. Jeg begyndte at svulme op i uge 32, og det blev bare værre og værre. Til sidst fik jeg diagnosen svangerskabsforgiftning og blev indlagt i uge 38. Jeg fik kejsersnit, og gudskelov klarede vi den, både mit barn og jeg. Svangerskabsforgiftning er skræmmende, og jeg håber virkelig, at resultatet af forsøget vil hjælpe andre kvinder, der er i samme situation!“

MRC News Release. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women. London: MRC, 31. maj 2002.

HIV-smitte hos børn

Resultaterne af god forskning har også haft stor betydning for børn med HIV (humant immundefekt-virus), der forårsager sygdommen AIDS. I slutningen af 2009 viste tal fra UNAIDS (FN's fælles program for bekæmpelse af HIV/AIDS), at cirka 2,5 millioner børn på verdensplan havde HIV. Af disse levede 2,3 millioner syd for Sahara. Hver time døde cirka 30 børn på grund af AIDS.⁶ Bakterielle infektioner, fx lungebetændelse, der hænger sammen med, at barnets immunforsvar er svækket, er en hyppig dødsårsag. Sulfametoxazol med trimethoprim er et let tilgængeligt og billigt antibiotikum, der i

mange år er blevet brugt til behandling af lungebetændelse hos børn og voksne med AIDS. Forsøg blandt voksne med HIV har vist, at sulfametoxazol med trimethoprim også mindsker forekomsten af andre komplikationer efter bakterieinfektioner.⁷

Da foreløbige resultater viste, at infektioner hos HIV-smittede børn også kunne mindskes, iværksatte en gruppe britiske forskere sammen med kolleger i Zambia et stort forsøg for at kortlægge midlets effekt som en mulig forebyggende behandling. Forsøget startede i 2001 og var planlagt til at vare i cirka to år. Det omfattede over 500 børn og sammenlignede behandling med midlet med placebo. Forsøget viste tidligere end ventet, at midlet mindskede antallet af AIDS-relaterede dødsfald med 43 % (74 dødsfald i behandlingsgruppen sammenlignet med 112 i placebogruppen), og at behovet for hospitalsindlæggelse også blev reduceret. Da dette stod klart, anbefalede den uafhængige komité, der overvågede resultaterne, at afslutte forsøget.

En direkte følge blev, at alle børn i forsøget fik sulfametoxazol med trimethoprim på initiativ af de zambiske myndigheder. En endnu mere omfattende konsekvens var, at WHO og UNICEF straks ændrede deres medicinvejledning for børn med HIV.^{8,9}

Disse organisationer anbefaler fortsat sulfametoxazol med trimethoprim som en billig, livreddende og sikker behandling af denne gruppe børn.¹⁰

Dårlig forskning

Psykkiske lidelser

Desværre er ikke al forskning relevant eller veludført. Et eksempel er den invaliderende tilstand, der kaldes tardiv dyskinesi. Dette er en alvorlig skadevirkning, der skyldes neuroleptika (antipsykotika), som bruges i behandlingen af sindslidelser, især skizofreni. De tydeligste kendetegn på tardiv dyskinesi er ufrivillige gentagne bevægelser i ansigt og mund – man grimasserer, smasker, stikker tungen ud eller suger kinderne ind og puster dem dernæst op. Der kan også forekomme ufrivillige ryk i hænder og fødder. Hver femte patient,

som behandles med neuroleptika i mere end 3 måneder, får denne type skadevirkninger, og efter 10 år har omkring halvdelen af disse skadevirkninger.

I 1990'erne begyndte en gruppe forskere systematisk at undersøge, hvilke behandlinger der var blevet anvendt mod tardiv dyskinesi gennem de foregående 30 år. Da de skrev om dette i 1996, var de temmelig overraskede over, at de havde fundet cirka 500 randomiserede forsøg, der omfattede 90 forskellige lægemidler. Alligevel havde ingen af forsøgene frembragt brugbare resultater. Visse af forsøgene omfattede for få patienter til, at resultatet var pålideligt, mens behandlingen i andre havde været så kortvarig, at man ikke kunne forvente at se en virkning.¹¹

Samme forskergruppe publicerede derefter en omfattende oversigt over randomiserede forsøg på skizofreniområdet. Resultatet af deres gennemgang af 2000 forsøg var nedslående. Lægemidler har utvivlsomt hjulpet personer med skizofreni i visse henseender. Men de fleste lægemiddelforsøg i 1990'erne (og også i dag) undersøgte patienter på sygehuse, og det er derfor uklart, hvor relevante de er for ambulante patienter. Desuden opdagede forskergruppen en bemærkelsesværdig inkonsekvens i, hvordan man gjorde behandlingsresultaterne op. Over 600 behandlinger var blevet testet, hovedsagelig lægemidler, men fx også psykoterapi. Forsøgene havde anvendt 640 forskellige målemetoder til at vurdere resultaterne, og 369 af disse var kun anvendt én gang. Muligheden for at sammenligne de forskellige forsøg var derfor meget begrænsede, og resultaterne var praktisk talt umulige at tolke for både læger og patienter. Gennemgangen påviste også en række andre problemer, blandt andet at mange forsøg var for små eller for kortvarige til at give brugbare resultater. Nye lægemidler var ofte blevet sammenlignet med alt for høje doser af ældre lægemidler med velkendte skadevirkninger, selv når der fandtes andre behandlinger, som folk talte bedre – tydeligvis ikke en fair sammenligning. Forfatterne til oversigten konkluderede, at et halvt århundredes forskning af begrænset kvalitet, varighed og klinisk gavn efterlod et stort spillerum for grundigt planlagte og veludførte forsøg med god rapportering.¹²

Det er imidlertid ikke blevet bedre. Næsten alle forsøg med psykofarmaka overvurderer effekten, bl.a. fordi de ikke er ordentligt blindede. De tydelige bivirkninger gør, at læger og patienter ofte kan gætte, hvem der får placebo, og hvem der får aktivt stof.¹³ Desuden har patienterne næsten altid fået et lignende præparat, inden de kom med i forsøget. Nogle patienter i placebogruppen får derfor abstinenssymptomer, og det er umuligt at vide, om den målte forbedring skyldes ophør af abstinenser eller en reel effekt af behandlingen.

De effektmål, man bruger i psykiatrisk forskning, er også problematiske. Man bruger skalaer, hvor man lægger en række symptomer sammen til en samlet score. Men skalaerne siger ikke noget om, om patienterne får et normalt socialt liv og kommer i arbejde. Faktisk forholder det sig sådan, at i alle lande, hvor det har været undersøgt, har det stigende forbrug af psykofarmaka været ledsaget af et stigende antal førtidspensioner.¹⁴

Rygmarvsbedøvelse som smertelindring under fødsel

Vigtigheden af at evaluere behandlingsresultater set fra patienternes synspunkt stod lysende klart – på værste vis – i de første forsøg med rygmarvsbedøvelse (epiduralblokade) som smertelindring til fødende. I 1990'erne gennemgik man de kontrollerede forsøg af rygmarvsbedøvelse over for andre typer af smertelindring. Til trods for at millioner af kvinder havde fået rygmarvsbedøvelse i de foregående 20 år, anslog forskerne, at færre end 600 så ud til at have deltaget i nogenlunde objektive sammenligninger med andre former for smertelindring. De fandt 9 sammenlignende forsøg, som kunne analyseres på pålidelig vis. Sammenligningerne handlede hovedsagelig om hormonniveauer og andre stoffer, som man mente kunne tyde på stress under fødslen. Udfaldet for børnene var også blevet viet en vis opmærksomhed. Men kun to af forsøgene handlede om kvindernes smerter. De fleste forsøg med rygmarvsbedøvelse havde med andre ord ikke undersøgt det allervigtigste, nemlig hvor effektiv smertelindringen var for den fødende.¹⁵

Unødvendig forskning

Vejrtrækningsproblemer hos for tidligt fødte børn

Mange forskningsprojekter er ganske enkelt bare unødvendige. Et eksempel på denne type forskning gælder for tidligt fødte børn. Når børn fødes for tidligt, er deres lunger ofte ikke færdigudviklede, hvilket gør, at de risikerer at blive ramt af livstruende komplikationer, fx akut lungesvigt. I starten af 1980'erne fandtes der klar evidens for, at behandling med steroidpræparat til gravide med risiko for at føde for tidligt mindskede forekomsten af akut lungesvigt og død hos nyfødte. Trods dette fortsatte man med at gennemføre forsøg i yderligere 10 år, hvor steroidpræparater blev sammenlignet med placebo eller ingen behandling. Hvis resultaterne fra tidligere forsøg var blevet gennemgået systematisk og slået sammen i en metaanalyse (se kapitel 7 og 8), ville flere af de senere forsøg højst sandsynligt ikke være blevet gennemført – den samlede dokumentation ville have vist, at det ikke var nødvendigt. Disse unødvendige forsøg medførte altså, at halvdelen af forsøgsparticipanterne ikke fik virksom behandling. Det samme problem sås ved streptokinasebehandling for blodpropper i hjertet. Her skal den gavnlige effekt opvejes mod den forøgede risiko for blødning i hjernen. Igennem næsten 30 år blev der iværksat over 30 lodtrækningsforsøg, selvom en metaanalyse halvvejs i forløbet ville have vist, at den gavnlige effekt oversteg den skadelige målt som den samlede risiko for at dø. Det betyder, at halvdelen af lodtrækningsforsøgene var unødvendige og uetiske – mange fik en dårligere behandling trods data, der dokumenterede gaven af den nye behandling.

Slagtilfælde

Et andet eksempel på unødvendig forskning – også her fordi resultaterne fra tidligere forsøg ikke var blevet samlet og analyseret – er behandling af slagtilfælde med et lægemiddel, der hedder nimodipin (en calciumantagonist). Hvis man kunne begrænse graden af hjerneskade hos patienter, der rammes af slagtilfælde, ville det betyde mindre risiko for funktionsnedsættelse. Efter forsøg på dyr havde givet lovende resultater i starten af 1980'erne, blev nimodipin

testet på patienter, der havde haft et slagtilfælde. I 1988 blev et klinisk forsøg med patienter med slagtilfælde publiceret. Resultatet tydede på, at midlet kunne gøre gavn, men der var modstridende resultater fra flere andre forsøg med nimodipin og andre calciumantagonister. Da man i 1999 udarbejdede en systematisk oversigt over al dokumentation fra de forsøg, der var udført, og som omfattede knap 8000 patienter, fandt man ingen effekt af lægemidlet (se kapitel 8).¹⁶ Det så jo ellers ud til, at behandling med nimodipin var baseret på et solidt videnskabeligt grundlag, så hvordan kunne dette ske?

I lyset af de skuffende resultater blev resultaterne fra dyreforsøgene for første gang gennemgået ordentligt. Og det var først, da man udarbejdede en systematisk oversigt over forsøgene, at det stod klart, at udformningen af dyreforsøgene generelt var dårlig, og at resultaterne var fulde af systematiske fejl og derfor ikke var pålidelige. Der havde med andre ord aldrig været tilstrækkeligt belæg fra dyreforsøg for at udføre forsøg på patienter med slagtilfælde.¹⁷

Aprotinin: virkning på blødning under og efter kirurgiske indgreb

Forskningsfonde, akademiske institutioner, forskere, videnskabs-etiske komitéer og videnskabelige tidsskrifter er alle medskyldige i, at der udføres unødigt forskning (se kapitel 9). Som vi forklarede i kapitel 8, og som eksemplerne på unødvendig forskning ovenfor viser, skal ny forskning ikke planlægges og sættes i gang, før der er udarbejdet en systematisk oversigt over den eksisterende forskning.

I 2005 blev der publiceret en chokerende metaanalyse af kontrollerede forsøg med lægemidlet aprotinin, som mindsker blødninger under og efter en operation. Metaanalysen viste, at aprotinin virkede, men det chokerende var, at man var fortsat med at udføre placebo-kontrollerede forsøg, længe efter der forelå klar evidens for, at midlet reducerer behovet for blodtransfusion væsentligt.¹⁸ Da den systematiske oversigt blev lavet i 2005, var der gennemført 64 forsøg. Mellem 1987 og 2002 var andelen af relevante tidligere rapporter, der blev citeret i efterfølgende rapporter mindsket fra hele 33 % til kun 10 % i de seneste rapporter. Kun 7 af 44 rapporter citerede det største forsøg (som var 28 gange så stort som forsøgenes medianstørrelse). Og

ingen af rapporterne refererede til de systematiske oversigter over disse forsøg, der var publiceret i 1994 og 1997.

Forfatterne til den systematiske oversigt understregede, at det er meningen, at forskningsresultater skal samles ind løbende, idet videnskaben er kumulativ, men mange forskere gør det ikke på videnskabelig vis. Størstedelen af de nye forsøg er ikke udformet og planlagt ud fra systematiske oversigter over eksisterende evidens, og det er også utroligt sjældent, at ny evidens formidles i lyset af en opdatering af disse oversigter (se kapitel 8).

Forvrænget prioritering af forskning

De fleste organisationer, der støtter biomedicinsk forskning, og de fleste forskere, der udfører forsøgene, har samme klare målsætning om at bidrage med fakta, der forbedrer folkesundheden. Men hvor mange af de millioner af biomedicinske forskningsrapporter, der hvert år publiceres, bidrager reelt til dette gode formål?

Spørgsmål, som er vigtige for patienterne

Nogle forskere i Storbritannien besluttede sig for at stille det grundlæggende spørgsmål: „Hvor ofte drejer forskningen i slidgigt i knæet sig om spørgsmål, der er vigtige for patienterne og deres læge?“¹⁹ Først sammensatte de fire fokusgrupper bestående af henholdsvis patienter, reumatologer, fysioterapeuter og praktiserende læger. Grupperne var enige om, at de ikke ville have flere forsøg sponsoreret af medicinalfirmaer, hvor endnu et non-steroidt antiinflammatorisk middel (NSAID, fx ibuprofen – der findes allerede mindst 280 sådanne forsøg²⁰) skulle sammenlignes med placebo. I stedet for test af lægemidler ønskede patienterne grundige test af fysioterapi og kirurgiske indgreb. De efterlyste også evaluering af metoder til at oplære patienter i at håndtere denne kroniske, funktionsnedsættende og smertefulde tilstand. Eftersom denne type behandlinger og strategier ikke er kommercielt interessante, ignoreres de ofte.

Hvis man lavede lignende fokusgrupper inden for andre områder, ville man så se samme dybe kløft mellem de spørgsmål, der er vigtige for patienter og læger, og de spørgsmål, som forskere fokuse-

rer på? Desværre ser det ud til, at denne dybe kløft snarere er reglen end undtagelsen.^{21,22,23,24}

Det er meget sjældent, at små forandringer i et lægemiddels molekylære sammensætning betyder, at det virker væsentligt bedre. Alligevel er det den type forsøg, som dominerer forskningen i behandling, ikke kun af slidgigt, men også af andre kroniske lidelser. Sikke et spild af ressourcer!

Hvem bestemmer, hvilke forsøg der skal gennemføres?

Det er indlysende, at situationen ikke er tilfredsstillende, men hvordan er det endt sådan? En af grundene er, at det, der forskes i, påvirkes af ydre faktorer.²⁵ Lægemiddelindustrien udfører eksempelvis forskning ud fra sin primære målsætning – at skabe overskud og dermed leve op til sit overordnede ansvar over for aktionærerne. Dette indebærer ikke noget ansvar over for patienter og læger. Industrien defineres af de store markeder – fx kvinder, der overvejer at påbegynde hormonbehandling, eller mennesker, der har ondt eller er deprimerede, angst eller ulykkelige. Denne kommercielle tilgang har ikke ført til ret mange nye afgørende behandlinger gennem de seneste årtier, heller ikke i forhold til sygdomme, hvor der er et kæmpe marked.²⁶ I stedet har lægemiddelindustrien fremstillet utroligt mange varianter af lægemidler, der stort set har samme virkning – de såkaldte „også mig“-præparater. Det burde heller ikke være overraskende, at lægemiddelindustrien bruger dobbelt så mange penge på markedsføring som på forskning.²⁷

Det danske firma Lundbeck har tjent store summer på små forandringer i deres depressionsmedicin

„Lundbeck lancerede citalopram (Cipramil) i 1989. Det blev et af de mest udbredte SSRI og forsynede firmaet med de fleste af dets indtægter [...] citalopram er en stereoisomer og består af to halvdele, som er spejlbilleder af hinanden, men kun en af dem er aktiv.

Lundbeck patenterede den aktive halvdel, før det gamle patent løb ud, og kaldte det fornygede „mig igen“-middel escitalopram (Cipralex eller

Lexapro). Dette blev lanceret i 2002. [...] Da jeg tjekkede de danske priser på Cipralex i 2009, kostede det 19 gange så meget for en daglig dosis som Cipramil.”

Götszche PC. Dødelig medicin og organiseret kriminalitet: Hvordan medicinalindustrien har korruperet sundhedsvæsenet. People's Press, København 2013.

Men hvordan overtaler lægemiddelproducenterne dem, der ordinerer medicin, til at anvende de nye produkter frem for eksisterende og billigere alternativer? En udbredt metode består i at misbruge patienterne til at gennemføre mange små forskningsprojekter, som viser, at de nye lægemidler er bedre end slet ikke at give nogen medicin, samtidig med at man ikke gennemfører nogen forsøg for at undersøge, om de nye midler er bedre end de eksisterende. Desværre har branchen ikke de store problemer med at finde læger, som er villige til at lade deres patienter deltage i sådanne uetiske projekter. Og de samme læger ender som regel med at ordinere de produkter, som er blevet testet på denne måde.²⁸ Derfor kaldes denne type overflødige forsøg „seeding trials” – udsåningsforsøg – hvis formål er at plante en bevidsthed om produktet hos lægerne. Problemet forværres af, at de instanser, der godkender nye lægemidler, kun kræver, at de skal sammenlignes med placebo og ikke med eksisterende effektive behandlinger. Men dette utilstrækkelige krav kan ikke undskylde, at der gennemføres mange unødvendige placebokontrollerede forsøg, ud over de to placebokontrollerede forsøg, der er nødvendige for at få et nyt middel godkendt.

Konsekvenserne af „også mig”-medicin i Canada

„I British Columbia skyldtes størstedelen (80 %) af stigningen i udgifterne til medicin mellem 1996 og 2003, at lægerne udskrev nye patenterede lægemidler, der ikke var nævneværdigt bedre end billigere alternativer fra før 1990. Omkostningsstigningen for brugen af disse „mig igen”-lægemidler, der langt overgik velprøvede alternativer i pris, bør under-

søges nøje. En lignende metode til prisfastsættelse af lægemidler, som man anvender i New Zealand, ville kunne give besparelser og frigøre ressourcer, som kan anvendes andre steder i sundhedsvæsenet. Man kunne eksempelvis have sparet 350 millioner dollar (26 % af de samlede udgifter til receptpligtig medicin) i British Columbia, hvis halvdelen af „mig igen“-præparaterne, der blev udskrevet i 2003, havde været prissat til konkurrencedygtige priser i forhold til de ældre alternativer. Denne besparelse kunne have dækket lønnen til over 1000 nye læger.

Hvis man går ud fra, at de 20 mest solgte lægemidler på verdensplan omfatter nye patenterede varianter af lægemidler i veletablerede lægemiddelgrupper [...] bliver „mig igen“-lægemidlernes andel af udgifterne formodentligt stadig mere dominerende i de fleste udviklede lande.“

Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005;331:815-6.

En anden strategi er brug af ghostwritere. Det betyder, at en professionel skribent udformer en tekst, som officielt fremstår med en anden person som forfatter. De fleste har set, at kendte personers selvbiografier ofte skrives af andre, men i disse tilfælde fremgår det ofte af bogens omslag, hvilket det oftest ikke gør i videnskabelige publikationer. Dette har store konsekvenser. Sommetider hyrer lægemiddelindustrien PR-bureauer til at udfærdige artikler, der ikke overraskende fremstiller virksomhedens produkt i et alt for gunstigt lys. Når artiklen er færdig, hyrer man en person i en akademisk stilling som „forfatter“ mod et passende honorar, før den sendes til publicering. Denne praksis er især udbredt ved kommentarer, som er artikler, der omhandler forskningsresultater i andre artikler. Lægemiddelindustrien har også kastet blikket på tillæg til videnskabelige tidsskrifter, der har samme navn som modertidsskriftet, men som ofte finansieres af lægemiddelindustrien, og som regel ikke benytter ekstern ekspertgennemgang som artikler i modertidsskriftet.²⁹ Når markedsføring udarbejdes og lanceres på denne måde, er de gavnlige virkninger ved produktet overdrevet, mens skadevirkningerne er tonet ned eller helt udeladt (se også kapitel 8). Det ses ofte, at

rapporter om kliniske forsøg skrives af firmaets folk og ikke af de læger, der optræder som „forfattere“, og at denne praksis nogle gange holdes skjult for læserne.³⁰

Læger og lægemiddelvirksomheder

„Ingen ved, hvor mange penge der strømmer fra lægemiddelvirksomhederne til læger, men baseret på årsregnskaberne for de ni største selskaber i USA anslår jeg, at det drejer sig om tocifrede milliardbeløb i dollar årligt. På den måde har lægemiddelindustrien skaffet sig en enorm kontrol over, hvordan læger evaluerer og anvender deres produkter. Lægemiddelindustriens omfattende tilknytning til læger, især til professorer ved ansete universiteter, påvirker forskningsresultaterne, måden, hvorpå lægegerningen udøves, og endda også definitionen af, hvad en sygdom er.“

Angell M. Drug companies & doctors: a story of corruption. *New York Review of Books*, 15. januar 2009. (Marcia Angell er tidligere chefredaktør for verdens mest indflydelsesrige lægevidenskabelige tidsskrift, *New England Journal of Medicine*).

Lægemiddelvirksomheder annoncerer i medicinske tidsskrifter for at markedsføre deres produkter. Annoncerne indeholder typisk referencer til videnskabelige kilder for at styrke de påstande, der fremsættes. De kan virke overbevisende ved første øjekast, men billedet bliver et andet, når kilderne underkastes en uafhængig granskning. Selv når dokumentationen stammer fra randomiserede forsøg, er den ikke altid pålidelig – hvilket annoncelæseren ellers godt kunne forledes til at tro. Da nogle forskere analyserede annoncer fra anerkendte medicinske tidsskrifter for at se, om dokumentationen fra de randomiserede forsøg, som de refererede til, holdt vand, konstaterede de, at kun 17 % af forsøgene var af god kvalitet og underbyggede påstanden om det pågældende lægemiddel og samtidig ikke var finansieret af lægemiddelvirksomheden. Det er velkendt, at forskning finansieret af den industri, der skal tjene penge på produkterne, i højere grad end anden forskning når frem til gunstige resultater for virksomhedens produkt.^{31,32}

Uunderbyggede salgsargumenter i danske annoncer for tramadol, der er syntetisk morfin produceret af firmaet Grünenthal. Morfin hører til de mest afhængighedsskabende stoffer, man kender. Den nuværende direktør for Lægemiddelstyrelsen i Danmark, Thomas Senderovitz, arbejdede for Grünenthal, da firmaet tjente styrtende på den vildledende og uunderbyggede markedsføring.³³

Lægerne i Danmark kunne i deres faglige tidsskrift Ugeskrift for Læger se den første reklame for stoffet, der fik navnet tramadol. „Endelig en høj-effektiv smertestiller med lav tilvænningsrisiko.“

Stoffet var „minimalt vanedannende“, stod der med henvisning til en af de videnskabelige undersøgelser, der var grundlag for den danske godkendelse af tramadol.

Og nu er der opstået et problem. DR2 Dokumentar har bedt tre uvildige eksperter undersøge, om det nu også er rigtigt, at tramadol ikke gør patienterne afhængige. For påstanden passer nemlig dårligt med erfaringerne hos en gruppe patienter, der føler sig meget afhængige af tramadol.

Alle eksperterne vurderer, at de otte studier, der lå til grund for Lægemiddelstyrelsens godkendelse af tramadol, ikke kan bruges til at føre bevis for, at stoffet kun meget sjældent gør patienterne afhængige.

Schmidt AL, Rasmussen LI. Overlæge tjekkede medicin: Der var også et forsøg med aber, hvoraf den ene foruroligende nok døde. Politiken, 12. juni 2017.

Blødermedicinen NovoSeven blev ulovligt markedsført som behandling til traumepatienter, hvilket sikrede Novo Nordisk en omsætning på en milliard dollar i 2007. Dette var medicinen ikke godkendt til, og det bagvedliggende forsøg, finansieret af Novo Nordisk og med bl.a. deres medarbejdere på forfatterlisten, var „stærkt manipuleret“.³⁴ En bøde på 25 millioner dollar kan virke stor, men den er i virkeligheden ganske beskeden set i forhold til den omsætning, som den ulovlige markedsføring og manipulerede forskning sikrede.

„Novo Nordisk Inc. har accepteret at betale 25 millioner dollar for at imødekomme deres ansvar for ulovlig markedsføring af deres blødningskontrollerende medicin, NovoSeven. Det har Justitsministeriet offentliggjort i dag. Food and Drug Administration (FDA) har godkendt NovoSeven til behandling af visse blødersygdomme. Når FDA har givet en sådan godkendelse, må en producent ikke markedsføre et præparat til nogen form for brug, som det ikke er godkendt til. [...] Novo Nordisk forårsagede falske krav om betaling fra offentlige sundhedsprogrammer. [...] Som en del af aftalen har Novo Nordisk accepteret at indgå i et program til overvågning af firmaers integritet [...] Dette program er en del af regeringens fokus på at bekæmpe svindel i sundhedsvæsenet.“

US Department of Justice: Danish Pharmaceutical Novo Nordisk to pay 25 Million to resolve allegations of off-label promotion of Novoseven. 10 June 2011.
<https://www.justice.gov/opa/pr/danish-pharmaceutical-novo-nordisk-pay-25-million-resolve-allegations-label-promotion>.

Tvivlsomme og virkningsløse produkter

To forskere skrev en sjov artikel til en juleudgave af *British Medical Journal*, hvor de foregav at have oprettet et firma, som de kaldte HARLOT plc. (Luder A/S), der udgav sig for at sælge en række ydelser til sponsorer af kliniske forsøg, fx:

„Vi garanterer positive resultater for producenter af luskede lægemidler og medicinsk udstyr, som ønsker at øge deres markedsandele, for faglige organisationer, der ønsker at øge efterspørgslen på deres unødvendige diagnose- og behandlingsydelser, og for lokale og nationale sundhedsmyndigheder, der ønsker at implementere en irrationel sundhedspolitik for at pudse deres egen glorie [...] Når det gælder tvivlsomme „mig igen“-præparater, garanterer vores protokolteam, E-Zee-Me-Too, et positivt forsøg.“

Til deres store overraskelse fik de flere tilsyneladende seriøse forespørgsler om deres ydelser.

Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003;327:1442-5.

Kommentarartikler i ansete medicinske tidsskrifter som *The Lancet*³⁵ har rettet søgelyset mod de underliggende motiver hos visse forskere og de stadig mere tvivlsomme koblinger mellem universiteterne og lægemiddelindustrien. En tidligere redaktør for *New England Journal of Medicine* skrev uden omsvøb: „Er den medicinske videnskab til salg?“³⁶

Kommercielle prioriteringer er ikke det eneste, der påvirker biomedicinsk forskning på usund vis, og som ikke tager hensyn til patienternes interesser. Mange, der arbejder inden for universitetsverdenen og forskningsfinansiering, mener, at de fleste fremskridt, som fører til bedre behandlinger, bygger på studier af grundlæggende sygdomsmekanismer, det vil sige dyre- og laboratorieforsøg. Denne slags grundforskning er nødvendig, men der er ikke evidens for, at den skal have så meget større en andel af forskningsmidlerne, end forsøg med patienter får i dag.^{37,38} De mange økonomiske midler gør, at der kommer en lind strøm af laboratorieforskning, hvor man ikke har taget stilling til relevansen for patienterne.

Det eneste, der skal til, er, at vi finder generne

„Der er en forhåbning om, at den genetiske revolution kan kurere alle menneskehedens problemer. Vi vil kunne finde og kopiere de gener, som gør os i stand til at bygge bedre boliger, få styr på miljøproblemerne, vinde kampen mod kræft, finansiere børneklিনikker overalt i verden og blive enige om udformningen og opførelsen af et nationalstadion. Snart vil alle nyfødte blive født til en genetisk tilpasset legeplads på lige vilkår. Genet, der fx gør, at piger præsterer bedre end drenge i nationale test, vil blive fundet og fjernet. De genetiske muligheder er uendelige [...] Ja, vi går en usikker fremtid i møde, men den nye verden bærer også et vist håb med sig. For uanset hvilke moralske dilemmaer genetikken stiller os over for, vil det en dag blive muligt at finde det gen, der også kan løse dem.“

Iannucci A. *The Audacity of Hype*. London: Little Brown, 2009, pp. 270-1.

En af grundene til denne fordrejning kan være de opskruede forventninger til kliniske fremskridt, som man håber, at grundforskningen,

især den genetiske forskning, vil føre til (se kapitel 4 om genetiske test). Sir David Weatherall, en fremtrædende læge og genforsker, udtalte i 2011: „Mange af vores mest dødelige sygdomme er et resultat af påvirkning af et stort antal gener med lille effekt kombineret med en betydelig indvirkning fra det fysiske og sociale miljø. Dette arbejde tilvejebringer værdifuld viden om visse sygdomsprocesser, men understreger også det individuelle og varierende i de bagvedliggende sygdomsmekanismer. Det kommer helt klart til at tage utroligt lang tid, før vi kan skræddersy behandlinger ud fra den enkeltes genetiske profil.“³⁹

I dag, over 50 år efter DNA-strukturen blev opdaget, virker det, som om lovprisningen af de umiddelbare sundhedsmæssige gevinster ved „den genetiske revolution“ er taget noget af. Virkeligheden begynder at melde sig. En forsker udtalte sig om genforskningens muligheder for at bidrage til udvikling af nye lægemidler: „Vi er blevet mere realistiske [...] de genetiske aspekter skal ses i forhold til andre faktorer, blandt andet miljø og brug af lægemidler. Bare fordi en medicin ikke virker for en bestemt patient, betyder det ikke, at individuel genetisk respons er årsagen.“⁴⁰ Og i en leder i det nummer af det videnskabelige tidsskrift *Nature*, der blev udgivet for at fejre tiåret for sekventeringen af det humane genom, stod der: „[...] der har været visse fremskridt, når det gælder lægemidler til specifikke genetiske defekter, som man eksempelvis har fundet til visse former for kræft og for nogle sjældne arvelige sygdomme. Men siden opdagelsen af genet har biologiens kompleksitet kastet grus i maskineriet i forhold til de første forhåbninger om, at de mange bække små ville blive til en stor å.“⁴¹

Psoriasispatienter overses stort set i forskningen

I 2005 skrev Ray Jobling, formand for den britiske psoriasisforening:

„Kun ganske få forsøg har sammenlignet forskellige behandlingsmuligheder eller undersøgt, hvordan sygdommen kan behandles på langt sigt. Forsøgene er betænkeligt kortvarige, når man tager i betragtning, at syg-

dommen kan vare hele livet. Det eneste, vi tilsyneladende ved med sikkerhed, er, at vores behandlinger er bedre end ingenting. Forskerne er tilsyneladende fløjtende ligeglade med, hvad patienterne oplever, hvad de mener og foretrækker, og hvad der har fungeret for dem tidligere.”

Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. I: Rawlins M, Littlejohns P. (red.). *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd., pp. 53-56.

Veludført klinisk forskning er essentiel, når man skal teste behandlinger baseret på grundforskning. Desværre sker det alt for ofte, at der ikke følges op på den slags teorier for at finde ud af, om de kan være nyttige for patienterne. Det er eksempelvis over 20 år siden, at forskere kortlagde den genetiske defekt, som forårsager cystisk fibrose, men det til trods sidder patienter med denne diagnose stadig tilbage med det grundlæggende spørgsmål: Hvornår vil de få gavn af denne opdagelse?

Selv i forskning, der lader til at gælde væsentlige spørgsmål for patienterne, virker det, som om forskerne ser bort fra disse spørgsmål, når de udformer forsøgene. Et sigende eksempel på det var nogle lungekræftspecialister, der blev spurgt, om de ville sætte sig i patienternes sted og deltage i et af de seks lungekræftforsøg, som kunne have været aktuelle, hvis de havde været patienter. Mellem 36 og 89 % af dem sagde nej til at deltage.⁴²

Det samme gælder psoriasis, en kronisk og funktionsnedsættende hudlidelse, som cirka 125 millioner mennesker lider af på verdensplan. Heller ikke i behandlingsforsøg af psoriasis har patienternes interesser fået nævneværdig opmærksomhed.^{43,44} Ifølge den britiske psoriasisforening bruger forskere stadig et stærkt omdiskuteret scoresystem til at vurdere effekten ved forskellige behandlinger i mange forsøg. En af manglerne ved metoden er, at den fokuserer på at måle hele området med påvirket hud og tykkelsen på læsionerne uden at tage hensyn til placeringen, selvom patienterne ikke så overraskende besværes mest af eksem i ansigt og håndflader samt på fodsåler og kønsorganer.⁴⁵

HOVEDPUNKTER

- ✓ Ud over at unødvendig forskning er spild af tid, energi, penge og andre ressourcer, er den uetisk og kan være skadelig for patienterne.
- ✓ Ny forskning bør kun sættes i gang, hvis en opdateret systematisk oversigt over tidligere forskning viser, at der er behov for et nyt forsøg, og først når det nye projekt er registreret.
- ✓ Tidligere systematiske oversigter over al relevant dokumentation bør regelmæssigt opdateres med evidens fra ny forskning.
- ✓ Der findes mange forsøg af dårlig kvalitet og forsøg, som udføres af tvivlsomme årsager.
- ✓ Forskning fra både lægemiddelindustrien og den akademiske verden påvirkes negativt af tvivlsomme motiver.
- ✓ Spørgsmål, der er væsentlige for patienterne, tages ofte ikke op.

Relevant og god forskning er alles ansvar

I de foregående kapitler har vi påpeget, at der spildes meget tid, energi og mange penge på dårlige eller unødvendige forsøg, som ikke er vigtige for patienterne. Forhåbentlig fremgår det tydeligt, at patienter, læger, offentligheden og forskere bør samarbejde konstruktivt, for at forskningen skal blive bedre fremover.

Hvordan kan patienterne og offentligheden bidrage til bedre forskning?

Den tidligere så lukkede medicinske verden åbner sig mere og mere for nye idéer og alternativer, og den paternalistiske holdning ses stadig sjældnere. Det gør, at patienterne og offentligheden i langt større grad kan påvirke, hvad forskningen skal handle om, og hvordan den skal udføres.¹ Holdningen til at samarbejde med patienter i forskningsprocessen bliver stadig mere positiv i mange lande, og for de forskere, der vil involvere patienterne og offentligheden i deres forsøg, findes der nu nyttige retningslinjer.^{2,3,4}

Patienter har erfaringer, der kan give ny indsigt og føre til mere velovervejede beslutninger. Deres førstehåndsviden kan føre til øget forståelse af, hvordan mennesker reagerer under sygdom, og hvordan det kan påvirke valget af behandling. Den samlede dokumentation fra spørgeskemaundersøgelser,⁵ systematiske oversigter over forskningsrapporter,¹ rapporter fra enkeltforsøg⁶ og konsekvensana-

lyser⁷ viser, at forsøgene kan blive bedre, når patienter og offentligheden inddrages.

Patienterne mod lægemiddelindustrien: David mod Goliat

„Hvem kan sørge for, at forskningen faktisk drejer sig om spørgsmål, som udsatte patienter med forskellige behov har størst gavn af? Hvorfor stiller man ikke de mest relevante spørgsmål? Hvem er det, der formulerer dem i dag? Hvem burde det være? Hvem skal foretage prioriteringerne? Patienterne er dem, der bedst ved, hvilke sundhedsspørgsmål der er vigtigst for dem, og de kan fortælle om behandlingen, deres velbefindende og livskvalitet. Patienterne er som David, der må rette sin slynge mod Goliat, det vil sige lægemiddelvirksomhederne, der har brug for videnskabelig evidens for at kunne sælge deres produkter og tjene penge, og forskerne, der drives af nysgerrighed og jagten på forskningsmidler, faglig anerkendelse og karriere. Vi kan kun acceptere de økonomiske interesser og alle leddene i forskningsprocessen, hvis det sker med patienternes bedste for øje. Patienter og uafhængige organisationer, der er forkæmpere for god kvalitet i forskningen, bør gøre slyngen klar, vælge sten med omhu, sigte og sejre.“

Refractor. Patients' choice: David and Goliath. *The Lancet* 2001;358:768.

Blandt mange initiativer finder vi Cochrane-samarbejdet (www.cochrane.org, eller <http://nordic.cochrane.org> for det Nordiske Cochrane Center), der er et internationalt netværk af forskere etableret i 1993, som udarbejder systematiske oversigter, og som fra sin start har budt input fra patienter velkommen. The James Lind Alliance (www.lindalliance.org), der blev startet i 2004, bringer patienter, pårørende og sundhedspersonale sammen for at klarlægge og prioritere de ubesvarede spørgsmål om behandlingseffekter, som de i fællesskab vurderer, er vigtigst. På den måde får de, der finansierer medicinsk forskning, en viden om, hvad der er vigtigst for patienter og behandlere.⁸ Siden 2008 har EU-Kommissionen bidraget med projektmidler for at fremme patientforeningernes rolle i randomiserede kliniske forsøg. Målet er, at de europæiske lande skal udveksle erfaringer

gennem seminarer, rapporter og andre former for samarbejde.⁹ Også i andre lande medvirker lægfolk aktivt i forskningen.

Et centralt samarbejde

Storbritanniens offentlige sundhedsvæsen kan ikke gennemføre patientnær forskning, uden at patienterne og offentligheden deltager.

Uanset hvor komplicerede forskningsprojekterne er, og uanset hvor fremtrædende forskerne er, så bidrager patienterne og offentligheden altid med unik og uvurderlig indsigt. Deres råd, når man udformer, gennemfører og vurderer forskning, gør altid forsøgene bedre, mere troværdige og endda ofte også mere lønsomme.

Professor Dame Sally Davies. Forord i Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Tilgængelig på www.invo.org.uk.

Rollerne er under forandring på forskellig vis.¹⁰ Det bliver lettere for patienterne og offentligheden at samarbejde med sundhedspersonalet, og der udvikles løbende nye samarbejdsformer (se nedenfor og kapitel 13).¹¹ Dette berører flere forskellige områder af forskningen, fx:

- formulering af forskningsspørgsmålene
- udformning af forskningsprojekter, herunder at vælge, hvilke effektmål for behandlingen der er vigtige
- projektstyring
- udarbejdelse af informationsmateriale til patienter
- analyse og fortolkning af resultater
- formidling og implementering af resultater som grundlag for et informeret valg af behandling.

Hvordan patienterne kan involveres i forskningen

Hvordan er patienternes involvering i forskningen opstået? I kapitel 3 beskrev vi eksempelvis, hvordan der begyndte at blive sat spørgsmålstegn ved screening for brystkræft, fordi det fører til overdiagno-

sticeringen og overbehandling af kvinder, både af en ny generation forskende læger og af patienterne. Læger og patienter samarbejdede for at sikre, at forskningen både opfyldte strenge videnskabelige krav og tog hensyn til kvindernes behov. Da kvinder begyndte at sætte spørgsmålstegn ved radikal mastektomi, hvor hele brystet blev fjernet, viste de, at de interesserede sig for mere end bare at bekæmpe kræften: De krævede indflydelse på, hvordan man fandt frem til, hvilke metoder der skulle anvendes i kampen mod sygdommen.

For patienter og andre, som vil engagere sig mere i forskningsarbejdet, er der flere muligheder. Man kan for eksempel gøre det som enkeltperson eller som medlem af en patientforening. Man kan også deltage i gruppesamtaler i form af fokusgrupper. Uanset hvordan man som patient vælger at engagere sig, er det godt at lære de praktiske detaljer i forskningsmetodik at kende for at kunne samarbejde med fagpersoner. Til det formål har man behov for information af god kvalitet og oplæring til den rolle, man skal udfylde. I kapitel 12 fortæller vi om, hvor vigtigt det er at præsentere informationen, så folk forstår den, især når det handler om statistik. Der findes også mange andre og mindre iøjnefaldende måder for patienter og offentligheden at gøre en indsats i forskningen på, især hvis vi kan udvikle en samarbejdskultur, der er åben for indsigt og iagttagelser fra patienternes side.

Takket være banebrydende aktivister, som forstod, at de måtte gå på barrikaderne og udfordre status quo, findes der i dag patienter, som er engagerede i forskning. I USA begyndte en lille gruppe brystkræftpatienter i starten af 1970'erne, med Rose Kushner i spidsen, fx at indsamle viden for at opnå større gennemslagskraft. Derefter begyndte de at oplære andre. Kushner var freelanceskribent og havde selv brystkræft, og hun udfordrede den traditionelle, autoritære relation mellem læge og patient og satte spørgsmålstegn ved behovet for radikal mastektomi.¹² Hun skrev en bog efter at have gennemgået det videnskabelige grundlag for denne operation. Efter nogle år var hun blevet så anerkendt og havde så stor indflydelse, at hun samarbejdede med det nationale cancerinstitut i USA om at vurdere forskningsansøgninger.¹³ Også i Storbritannien begyndte kvinder at kræve bedre information. Betty Westgate etablerede fx organisatio-

nen Mastectomy Association i 1970'erne, og i 1980'erne etablerede Vicky Clement-Jones CancerBACUP (indgår nu i Macmillan Cancer Support).

Lægfolk bidrager til nytænkning om AIDS

„Kampen om troværdighed på AIDS-området er blevet ført på flere niveauer og har omfattet et bredt spektrum af aktører. Det faktum, at lægfolk – ‘ikke-specialister’ – er begyndt at blande sig i målsætninger og vurdering af forskningen, har bidraget til den viden, vi nu mener at have om AIDS – og det har fået os til at overveje, hvem der er ‘lægmand’, og hvem der er ‘specialist’. Det har hele tiden handlet om specifikke faglige påstande eller bestemte talspersoners troværdighed. Men på et dybere plan handler det om selve metoderne til at vurdere troværdighed: Hvordan ved man, om videnskabelige påstande er korrekte, og hvem afgør det? [Som dette forsøg viser, er] diskussioner *inden for* forskningen samtidig en diskussion *om* forskningen, og hvordan den bør gennemføres – og hvem der skal gennemføre den.“

Epstein S. *Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge*.
London: University of California Press, 1996.

I slutningen af 1980'erne vidste mange amerikanere med HIV/AIDS utroligt meget om deres sygdom. De engagerede sig politisk for at forsvare deres interesser mod de rådende holdninger, og de banede vej for, at patienter skulle deltage i udformningen af forsøg. Dette engagement førte til, at patienterne fik tilbud om flere behandlingsmuligheder i forsøgene, som også blev mere fleksible for at fremme større deltagelse. I starten af 1990'erne kom der gang i en lignende udvikling i Storbritannien.¹⁴

AIDS-aktivisterne lagde pres på forskerne: Det, som nogle forskere havde opfattet som ballademageri, var i realiteten et berettiget angreb på forskernes opfattelse af usikkerhed. Tidligere havde forskerne ikke fokuseret på at undersøge de ting, som patienterne syntes var vigtige. På den anden side fik patienterne forståelse for, hvor farligt det er at drage forhastede konklusioner om effekten af nye lægemidler, og det betænkelige i krav om lancering af en ny „loven-

de“ AIDS-medicin, før den er blevet vurderet ordentligt. Forskerne mente, at når man godkender nye lægemidler af „humanitære årsager“, indebærer det blot, at man forlænger pinen med usikkerhed for både nuværende og fremtidige patienter. Patienterne forsvarede deres standpunkt med, at dette opgør til syvende og sidst havde ført til en forståelse hos både patienter og forskere for, at det var nødvendigt med kontrollerede forsøg af behandlinger – disse skulle ikke hastes igennem, skulle være udformet i et samarbejde mellem patienter og forskere og skulle derudover tage hensyn til begge parter behov.¹⁵

I 1990'erne blev der gennemført et forsøg, som med al tydelighed viste, hvor vigtigt det er, at patienter medvirker i forskningen. På dette tidspunkt var lægemidlet zidovudin nyt i behandlingen af AIDS. Der var videnskabeligt belæg for, at midlet havde positiv effekt hos patienter med fremskreden sygdom. Næste spørgsmål var naturligvis, om zidovudin tidligere i sygdomsforløbet kunne bremse sygdommen og øge chancen for overlevelse. Der blev derfor sat forsøg i gang i både USA og Europa for at undersøge dette. Det amerikanske forsøg blev standset ret tidligt, idet man fandt en mulig, men usikker positiv effekt. Takket være at patientrepræsentanterne i det europæiske forsøg var enige og deltog aktivt, blev det gennemført trods den amerikanske beslutning. Konklusionerne var helt modsatte: Zidovudin tidligt i sygdomsforløbet så ikke ud til at gøre nogen gavn. Den eneste tydelige effekt var midlets betydelige skadevirkninger.¹⁶

Hvordan patienter kan påvirke fair test negativt

Forskningen bliver ikke altid bedre, fordi patienter medvirker. I 2001 viste en undersøgelse blandt forskere en del meget positive erfaringer fra patientinvolvering i kliniske forsøg, men den afslørede også store problemer. De skyldtes hovedsagelig, at ingen havde erfaring med denne type samarbejde. Forskningsprojekterne blev ofte betydeligt forsinkede i indledningsfasen. Der var også bekymring omkring interessekonflikter, og det var ikke klart, i hvilken grad enkeltpatienter repræsenterede hele patientgruppens interesser og ikke kun deres egne på projektmøderne.⁵

Mange af disse problemer skyldtes tilsyneladende patienternes manglende viden om, hvordan forskning gennemføres og finansieres.

Nogle situationer kan fremprovokere desperate forsøg på at få adgang til behandlinger, der endnu ikke er tilstrækkeligt dokumenteret, og som i værste fald gør mere skade end gavn. Vi har allerede nævnt, hvordan den lobbyvirksomhed, som patienter og deres forkæmpere drev for at få lanceret nye „lovende“ midler mod AIDS, hurtigt viste sig at have en bagside: Det forsinkede afprøvninger af behandlinger, som fokuserede på udfald, der var vigtige for patienterne. Et aktuelt eksempel er den debat, som enkeltpatienter og patientgrupper mod bedre vidende har ført omkring midler mod multipel sklerose og brystkræft, noget, som også har påvirket udskrivningen af midler mod disse sygdomme.

I midten af 1990'erne begyndte man at give interferon til patienter med en bestemt type af multipel sklerose. Det gjorde man på trods af sparsom dokumentation for en gavnlig effekt. Inden længe krævede patienter med alle typer af multipel sklerose at få det meget dyre middel, og behandlingen blev finansieret af det offentlige. Interferon blev dermed standardbehandling for denne alvorlige sygdom. Resultatet er, at vi aldrig vil få at vide, hvordan interferon burde anvendes mod multipel sklerose for at få den bedste effekt – de forsøg blev aldrig gennemført, og nu er det for sent at skrue tiden tilbage. Men én ting er dog blevet tydelig med tiden. Og det er, at interferon har ubehagelige skadevirkninger og bl.a. kan give influenzalignende symptomer.

I kapitel 1 nævnte vi herceptin, som heller ikke er noget vidundermiddel. For det første afhænger dets virkning af en særlig genkombination i svulsten, som kun findes hos 1 ud af 5 kvinder med brystkræft, og for det andet kan midlet have alvorlige skadevirkninger på hjertet. Pres fra patienter fyrede op under en mediestorm og fik politikerne til at til bøje sig for den offentlige mening: Herceptin blev officielt godkendt uden hensyn til den foreliggende evidens, eller til at man stadig ventede på yderligere dokumentation for gavnlige og skadelige virkninger.

Pres via massemedier og nye lægemidler

„Det ligger i sagens natur, at nye lægemidler er umodne produkter, eftersom vi ikke har den fulde viden om deres sikkerhed, effekt og omkostninger.

Det er ikke bare aviser, men også andre medier, der elsker nyheder – og det gør læger og forskere også.

‘Det betaler sig at plage’ er et fænomen, der typisk forbindes med markedsføring over for børn. Spørgsmålet i denne sammenhæng er, om vi er vidne til samme fænomen fra patienterne eller indirekte reklame over for brugeren, hvor der skabes opmærksomhed omkring nye produkter, hvorefter patienter, organisationer og faktisk også læger begynder at kræve, at de pågældende midler skal bruges? Hvis det forholder sig sådan, skal vi vide mere om, hvem der står bag den type markedsføring, hvordan den påvirker adfærden blandt læger og brugere, og om den er tilladt i henhold til gældende lovgivning.“

Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, et. al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.

Er patientforeninger uafhængige?

En mindre kendt interessekonflikt er forholdet mellem patientforeninger og lægemiddelindustrien. De fleste patientforeninger har ikke de store penge og er afhængige af frivillig arbejdskraft. Økonomisk støtte fra lægemiddelvirksomheder og fælles projekter kan hjælpe dem med at vokse og få større indflydelse, men samtidig er der en risiko for, at det påvirker patienternes målsætninger, herunder også udformningen af forskningen. Det er svært at sige, hvor stort dette problem er, men man får et fascinerende indblik i emnet, hvis man læser et studie, som har undersøgt omfanget af virksomheders bidrag til patientforeninger og brugerorganisationer, som samarbejder med den europæiske lægemiddelmyndighed EMA (European Medicines Agency). Denne myndighed godkender lægemidler og overvåger nye lægemidler i hele Europa og arbejder aktivt på at involvere patientforeninger og brugerorganisationer i sin kontrol-

virksomhed. Undersøgelsen viste, at 15 ud af 23 organisationer i perioden 2006-2008 modtog begrænsede eller betydelige bidrag fra lægemiddelproducenter eller organisationer tilknyttet lægemiddelindustrien. Derudover havde over halvdelen af disse modtagere ikke givet korrekte oplysninger til EMA om, hvem de havde fået støtte af, eller hvor meget de havde fået.¹⁷ I Danmark gav et program i Danmarks Radio efteråret 2017 om den vildledende markedsføring af det dyre, men stærkt vanedannende smertestillende morfinlignende præparat, tapentadol, et indblik i lægemiddelindustriens indflydelse på patientforeninger, også herhjemme.¹⁸

Hvem kan man stole på?

„I 2016 pumpede Lægemiddelindustriforeningens (Lif) medlemmer 14,6 mio. kr. over til de danske patientforeninger, en stigning på over 60 pct. på to år. Pengene bruges til alt fra udvikling af apps til afholdelse af debatter på Folkemødet.

Men medicinalsekskabernes pengestrøm kan underminere foreningernes evne til at varetage patienternes interesser uafhængigt, mener en ekspert og foreningernes brancheorganisation, Danske Patienter, ifølge avisen.

„Forskning viser, at man ikke kan have et samarbejde med medicinalindustrien af finansiell karakter, uden at man bliver påvirket af det. Hvis du får en økonomisk afhængighed, uanset beløbets størrelse, så viser forskning også, at man bliver påvirket,” siger John Brodersen, professor ved Institut for Folkesundhed på Københavns Universitet og Region Sjælland til avisen.

[...] I patientforeningen Lyle, som repræsenterer patienter med f.eks. lymfekræft og leukæmi, er man helt afhængig af medicinalindustriens sponsorer.

„Hvis vi skulle nøjes med det sponsorat, vi ellers får, så kunne vi ikke lave de aktiviteter, som vi gør,” siger Rita O. Christensen, formand for Lyle.

I medicinalindustriens brancheorganisation LIF kan man ikke se noget problem i tilhørsforholdene, og koncernchef Ida Sofie Jensen vil ikke forholde sig til, om de knap 15 mio. kr. er et højt eller et lavt beløb.

Hun mener, at der er et naturligt samarbejde mellem dem, der har forsket i og udviklet et lægemiddel, og den gruppe patienter, der skal anvende det.

„Det afgørende for os er, at der findes et meget klart regelsæt, hvor man ikke må bede om modydelse for de penge, man donerer. Dertil kommer, at alle former for økonomisk samarbejde lægges fuldstændigt åbent frem for offentligheden,“ siger Ida Sofie Jensen.

Thorpegaard H. Dagens Medicin 16. juni 2017.

I nogle tilfælde har lægemiddelvirksomheder ligefrem etableret patientforeninger for at udføre lobbyvirksomhed for selskabets produkter. Et af de firmaer, der fremstiller interferon, dannede fx patientforeningen Action for Access for at forsøge at få det offentlige sundhedsvæsen i Storbritannien til at give interferon til patienter med multipel sklerose (se ovenfor).^{19,20} Det budskab, som patienterne fik at høre, var, at interferon var effektivt, men for dyrt, selvom det store spørgsmål rent faktisk var, om interferon i det hele taget havde nogen gavnlig effekt. Denne fremgangsmåde, hvor lægemiddelfirmaer får det til at se ud, som om deres budskaber kommer fra græsrodsorganisationer, kaldes „astroturfing“. Astroturf er et produkt navn for kunstgræs.

Hjælp fra borgerne kan bidrage til et bedre sundhedsvæsen

„Interesseorganisationer, og de, der sælger lægemidler, samt de, der ordinerer dem, har ofte sammenfaldende interesser, der smelter sammen til et ensrettet pres over for beslutningstagerne: flere forsøg, flere procedurer, flere sengepladser, flere piller ...

Som en, der har skrevet om dette område i over 10 år, oplever jeg, at det, der oftest mangler i debatten, er en stemme, som virkelig repræsenterer samfundets interesser. Sponsorerede interesseorganisationer er hurtige til at anprise en ny behandling eller teknologi, men nøler, når det

gælder kritik af dens begrænsede effekt, høje pris eller ligefrem fare forbundet med den. Og ligesom mange journalister har også politikere en tendens til at lægge sig fladt ned over for rutinerede eksperter og engagerede lobbyister. Disse lader alt for ofte deres troværdighed bruge i marketingkampagner, der udvider sygdomsdefinitioner og anbefaler de dyreste løsninger.

En ny type lobbyister inden for sundhedsområdet, bestående af borgere, der har sat sig godt ind i, hvordan forskningsresultater kan bruges og misbruges, kunne måske give en mere nuanceret debat om, hvordan ressourcerne skal bruges. Grupper som disse ville kunne afsløre vildledende markedsføring i medierne og bidrage med realistiske og velunderbyggede vurderinger af risici, gavn og omkostninger inden for et langt bredere spektrum af sundhedsstrategier til offentligheden og beslutningstagere.”

Moynihan R. Power to the people. *BMJ* 2011;342:d2002.

Brobygning mellem patienter og forskere

Ovenfor har vi fremhævet problemer, der kan opstå ved, at patienter involveres i behandlingsforsøg, og hvordan de utilsigtet kan sætte fair test over styr. Som på så mange andre områder er gode intentioner ikke en garanti for et godt slutresultat. Ikke desto mindre er der klare eksempler på fordelene ved, at forskere og patienter samarbejder om at forbedre forskningens udformning og relevans. Dette har fået mange forskere til aktivt at fremme patientsamarbejde.

De nye kliniske retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen er baseret på systematiske litteraturgennemgange, og nogle bruger patientinddragelse.

„Der er i udarbejdelsen af retningslinjen lagt stor vægt på inddragelse af brugere, og patientperspektivet har været søgt repræsenteret ved flere tiltag. To af arbejdsgruppens medlemmer har brugererfaringer af relevans for retningslinjen. Der blev derudover ved opstarten af arbejds-

gruppens arbejde afholdt et 'spejlmøde' med deltagelse af tre personer med en aktuel eller tidligere depression. Spejlmødet blev faciliteret af Videnscenter for Brugerinddragelse i Sundhedsvæsenet og havde til formål at hjælpe arbejdsgruppen til at vælge et relevant fokus for retningslinjen og relevante outcomes [virkninger] for de fokuserede spørgsmål. Derudover har repræsentanter fra foreningerne SIND, Depressionsforeningen, Psykiatrifonden, Bedre Psykiatri samt Landsforeningen af nuværende og tidligere psykiatribrugere siddet med i referencegruppen."

Sundhedsstyrelsen. *National klinisk retningslinje: non-farmakologisk behandling af depression*. København 2016.

Et sådant samarbejde kan være meget værdifuldt i forberedelsesfasen. Et eksempel på dette er et projekt, hvor forskere sammen med patienter og andre kortlagde nogle af de vanskelige spørgsmål omkring forskning ved akutte tilstande. Hvis behandling ved fx slagtilfælde skal lykkes, skal den iværksættes hurtigst muligt. Forskerne var i tvivl om, hvordan de skulle gribe det an, og bad derfor patienter og pårørende om hjælp. De inviterede en gruppe patienter og plejepersonale til en brainstorming og tog initiativ til fokusgrupper med ældre personer. Efter alle disse input udarbejdede man en tydeligere plan for forsøget, og patienterne hjalp forskerne med at udforme og revidere informationsmaterialet om forsøget.²¹

Dette grundige forarbejde mandede ud i en plan for et randomiseret forsøg, som hurtigt blev godkendt af den videnskabsetiske komité. Medlemmerne af fokusgruppen var klar over det etiske dilemma ved at skulle indhente informeret samtykke i en akut sygdomssituation, hvor personen kan være forvirret eller ude af stand til at kommunikere, eller endda bevidstløs. Fokusgruppen kom derfor med forslag, der førte til en udformning af forsøget, som alle kunne acceptere, og informationsmaterialet blev meget bedre.

Sociologer ses også oftere i forskningsgrupper. Deres opgave kan være sammen med patienterne at bidrage med en formel undersøgelse af de mere følsomme aspekter ved sygdom, noget, som tit gør forsøgene bedre. I et klinisk forsøg med mænd med lokaliseret prostatakræft ønskede forskerne at sammenligne tre meget forskellige

behandlingsmetoder: operation, strålebehandling og at „vente og se“. Det skabte problemer både for lægerne, som indbød til forsøget, og for patienterne, der skulle beslutte, om de ville deltage i det. Lægerne brød sig absolut ikke om at skulle beskrive „vente og se“-muligheden. De havde derfor gemt den til sidst og beskrev den meget vagt, fordi de fejlagtigt troede, at de mænd, der ville blive spurgt om at deltage i forsøget, måske ikke brød sig om den. Man bad nogle sociologer om at se på det for at finde ud af, om det igangværende forsøg i det hele taget ville kunne gennemføres.

Det resultat, som sociologerne kom frem til, var noget af en øjenåbner.²¹ Det viste sig, at „vente og se“ var et acceptabelt alternativ i et forsøg, hvis man beskrev det som „aktiv overvågning“. Lægerne skulle ikke tage det op som det sidste alternativ, når de informerede patienten, og de skulle være omhyggelige med at forklare „aktiv overvågning“ klart og tydeligt.

Dette forskningsprojekt blev en brobygning mellem læge og patient, som indkredsede de spørgsmål, som gav problemer for begge parter, og som kunne løses ganske enkelt, ved at lægen præsenterede behandlingsmulighederne på en bedre måde. Det førte blandt andet til, at stadig flere mænd sagde ja til at deltage i forsøget: fra 4 ud af 10 adspurgte til 7 ud af 10. Takket være den gode forberedelse, der udløste den hurtigere rekruttering, fik man resultaterne tidligere end forventet, til stor gavn for de mange mænd, der har lokaliseret prostatakræft. Resultaterne viste, at dødeligheden ikke steg, når man ikke gjorde andet end at overvåge patienterne,^{22,23} og da skadevirkningerne af operation og stråler er store, bl.a. impotens og urininkontinens, er det meget vigtig forskning, der blev gennemført.

Samarbejde lover godt for fremtiden

Patienter og andre kan engagere sig i behandlingsforsøg på mange forskellige måder. Som vi allerede har nævnt, kan de blive de vigtigste drivkræfter – de, der gør opmærksom på huller i vores viden og behov for nye måder at gøre tingene på. De kan deltage fra det punkt, hvor man afdækker vigtige forskningsspørgsmål til formidling og implementering og til opdatering af systematiske oversigter. De kan

involveres på forskellig vis undervejs i et projekt eller selv tage initiativ til et. Der er ingen begrænsninger: Det afgørende er, hvad der er det bedste at gøre i det enkelte forsøg. Forsøget om lokaliseret prostatakræft er et eksempel på, at metoderne hele tiden udvikles, også undervejs i et projekt.

Når patienter og forskere samarbejder, udgør de en stærk enhed, der effektivt kan lukke hullerne i vores viden og fjerne en masse usikkerhed til gavn for alle. Metoderne er der og kan skræddersys til det enkelte forskningsprojekt, så det lover godt for fremtiden.

HOVEDPUNKTER

- ✓ Samarbejde mellem patienter og læger gør det lettere at finde og lukke huller i vores viden og reducere usikkerheden om behandlingseffekter.
- ✓ Indspil fra patienter kan forbedre forskningen.
- ✓ Patienter kan utilsigtet sætte udførelsen eller objektiviteten af behandlingsforsøg på spil.
- ✓ Samarbejde mellem patientforeninger og lægemiddelindustrien kan føre til fordrejet information om behandlingseffekter.
- ✓ Et effektivt forskningssamarbejde med patienter kræver, at de har viden om, hvordan forskning foregår, og at de får adgang til objektiv information.
- ✓ Der er ingen „rigtig måde“ at samarbejde på i forskningsprocessen.
- ✓ Patientdeltagelsen skal tilpasses et forsøgs specifikke formål.
- ✓ Der udvikles hele tiden nye metoder til at inddrage patienterne i forskningen.

Hvordan får vi et bedre sundhedsvæsen?

I de foregående kapitler har vi omtalt en række eksempler, der viser, at behandling og forebyggelse kan og bør bygge på veludført forskning i spørgsmål, der er vigtige for patienterne. Uanset om vi er patienter, sundhedspersonale eller raske borgere, er behandlings virkning noget, der berører os alle i en eller anden grad. Pålidelig evidens for behandlingseffekter har enorm betydning.

I dette kapitel ser vi på, hvordan veludført forskning kan forme sundhedsvæsenet i praksis, så læge og patient træffer beslutning om behandlingen sammen. Gode beslutninger bør bygge på god forskning, der viser de sandsynlige konsekvenser af de forskellige behandlingsmuligheder. Disse konsekvenser kan have forskellig betydning og værdi for forskellige mennesker. Samme fakta kan altså føre til, at patienter træffer forskellige beslutninger. Fx kan det betyde meget mere for en professionel musiker at have en fuldt funktionsdygtig finger, for en kok at have en god lugtesans og for en fotograf at have et godt syn, end det måske ville betyde for andre mennesker. De vil måske derfor være parat til at gøre en større indsats eller løbe en større risiko for at opnå de resultater, der er vigtige for dem. Samspillet mellem evidens, værdier og beslutning er komplekst, så i dette afsnit tager vi fat på nogle typiske spørgsmål på dette område.

Før vi kommer dertil, skal vi se nærmere på „fælles beslutningstagning“, også kaldet patientinddragelse eller informeret valg, og hvordan det kan se ud i praksis. Fælles beslutninger betyder, at man

hverken ønsker en autoritær fagperson, der træffer beslutninger hen over hovedet på patienten, eller at alle beslutninger overlades til patienten. Mange patienter giver udtryk for, at de ønsker mere information, men samtidig kan de, naturligt nok, have forskellige holdninger til, hvor meget ansvar de er parat til at tage.^{1,2}

Fælles beslutningstagning

„Fælles beslutningstagning kan defineres som ‘en proces, hvor patienter inddrages i kliniske behandlingsbeslutninger’. Grundtanken ved fælles beslutningstagning er, at lægen beskriver et problem så klart og åbent, at patienten fanger den usikkerhed, der ligger i de fleste beslutninger, og forstår, at der skal træffes et valg mellem forskellige alternativer. Lægens ekspertise består i at stille diagnose og kortlægge behandlingsmuligheder ud fra lægelige prioriteringer, mens patientens rolle er at afdekke og formidle sine værdier og personlige prioriteringer ud fra sin livssituation.“

Thornton H. Evidence-based healthcare. What roles for patients? I: Edwards A, Elwyn G (red.). *Shared decision-making in health care. Achieving evidence-based patient choice*. 2. oplag. Oxford: Oxford University Press, 2009, p. 39.

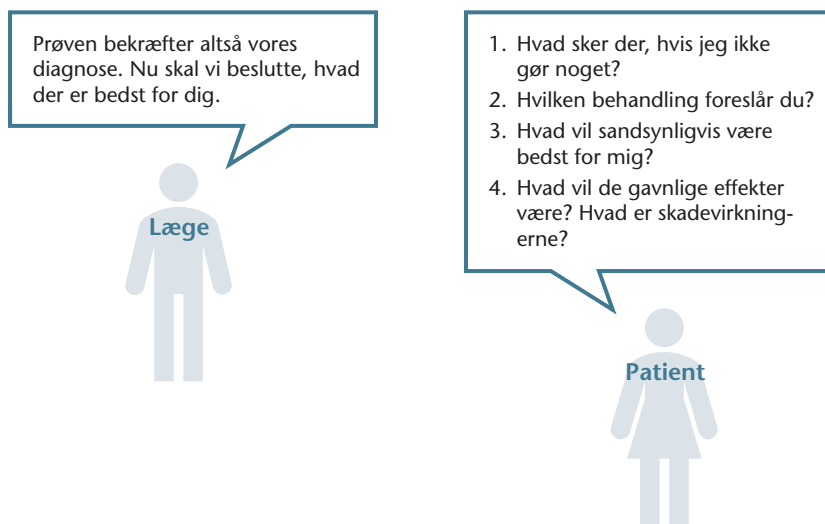
Nogle patienter er ikke interesseret i detaljer om sygdommen eller behandlingsmulighederne og overlader helst det meste til eksperterne, men for dem, der ønsker det, skal det være let at finde mere information og at få kontakt til veluddannet sundhedspersonale, der kan vejlede dem i, hvor og hvordan de kan finde materiale i den form, som passer dem bedst.

Hvordan den „ideelle konsultation“ ser ud, kan variere utrolig meget fra person til person. Nogle befinder sig bedst i en passiv rolle, mens andre helst vil tage styringen. At deltage mere aktivt i beslutningsprocessen – på lægens opfordring – kan være det, der giver det største udbytte, og det, som mange ender med at foretrække, når de først har oplevet, hvordan det fungerer. Et enkelt spørgsmål fra en patient kan blive starten på en vigtig samtale, som vi viser nedenfor. Når læge og patient mødes på lige fod, er det nemmere for patienten at engagere sig i egen behandling.

Hvad kan man bruge tankerne i denne bog til?

Selvom ingen lægekonsultationer er ens, er de grundlæggende principper for at nå frem til den bedst mulige beslutning – som er målet for denne bog – de samme. Målet er, at både patient og læge skal sidde tilbage med en tilfredsstillende følelse af, at de i fællesskab har taget stilling ud fra den mest relevante og bedste dokumentation, der findes. Patienter opsøger læger med en lang række helbredsproblemer – nogle kortvarige, andre langvarige, nogle livstruende, andre bare „irriterende“. Men de har alle spørgsmål, der skal besvares, så de kan beslutte, hvad de vil.

For at illustrere dette begynder vi med et eksempel, hvor en patient går til læge for en almindelig lidelse, slidgigt i knæene. Derefter tager vi fat på nogle grundlæggende spørgsmål om at overføre forskningsresultater til praksis. Disse spørgsmål handler om de ting, som patienter med en lang række lidelser kan have brug for at få svar på, når de går til læge.



Figur 12. Dialog mellem læge og patient, og eksempler på mulige spørgsmål fra patienten.

Fælles beslutningstagning – en konsultation for en almindelig lidelse

Læge: Du har moderat slidgigt i knæene, og det er noget, som mange ældre rammes af. Det typiske forløb er, at det går lidt op og ned. I perioder bliver det bedre og i andre værre, men tilstanden udvikler sig langsomt til det værre i løbet af mange år. Hvordan har du det i øjeblikket?

Patient: Hvis jeg laver for meget, gør det ret ondt i knæene, og det kan vare i timevis og gøre det svært at sove. Her på det sidste er det blevet værre, og jeg har spekuleret på, om jeg skal opereres og have et kunstigt knæ.

Læge: Et kunstigt knæ er absolut en mulighed, men det venter vi som regel med, til vi har prøvet andre behandlinger først.

Patient: Hvad kan man gøre i stedet for?

Læge: Man kan lindre smerterne med almindelige smertestillende piller. Men derudover kan man lave nogle øvelser, som styrker musklerne omkring knæet, og som gør, at man kan bevare funktionen og reducere smerterne. Vil du gerne høre mere om det?

Patient: Jeg får ondt i maven af de der piller, så jeg vil gerne høre mere om øvelserne.

Læge: Okay. Du får en brochure med af mig, hvor du kan se nogle af øvelserne, men jeg vil også give dig en henvisning til en fysioterapeut. I mellemtiden kan du trygt tage paracetamol regelmæssigt mod smerterne, og du skal fortsætte med at holde dig aktiv. Det er ikke så godt at tage gigtmicin som fx ibuprofen, fordi det både kan give mavesmerter og også øger risikoen for, at man får en blodprop i hjertet.

Patient: Er der nogen andre behandlingsmuligheder?

Læge: Der er flere muligheder ved alvorlig slidgigt, men på nuværende tidspunkt vil du formodentlig opleve en gradvis bedring, efterhånden som du opbygger musklerne med træning. Du vil sove bedre, fordi du har færre smerter, og generelt vil du kunne mere. Du kan også overveje at begynde at svømme eller gå en ekstra tur med hunden, hvilket ikke kun vil styrke musklerne, men også dit generelle velvære. Desuden kan det være med til at holde vægten i skak. Jeg tror, at vi skal vente med de mere drasti-

ske løsninger, indtil vi ser, hvordan øvelserne virker for dig. Men kom igen, hvis du ikke synes, at det går godt nok fremad.

Spørgsmål om at overføre forskningsresultater til praksis

Spørgsmål 1: Er det ikke værd at prøve alt, når nogen har en alvorlig sygdom?

Det kan være fristende at prøve det seneste „vidundermiddel“ eller at følge rådene i ugebladene, hvor en eller anden kendt person taler varmt for en behandling, måske ovenikøbet noget „alternativ“ medicin, som er godt markedsført, men aldeles udokumenteret. Traditionelle behandlinger kan virke meget mindre spændende og lovende. Men de fleste behandlinger, der bruges mod livstruende tilstande, har været gennem grundige forsøg, der har afdækket, hvilken effekt de har, og hvor sikre de er. Man kan altså spare meget tid, energi og mange penge, hvis man finder frem til den bedste videnskabelige dokumentation, før man starter en behandling.

I sundhedsvæsenet erkender man, at der altid vil være en vis usikkerhed om gavnlige og skadelige effekter af behandlingerne, og man stræber efter at reducere usikkerheden til et acceptabelt niveau ved at gennemføre kliniske forsøg og udarbejde systematiske oversigter. Det er forståeligt, at patienter med livstruende sygdomme kan blive så desperate, at de er parate til at forsøge alt, også behandlinger, der slet ikke er afprøvede. Men det vil være meget bedre at deltage i et klinisk forsøg, som sammenligner en ny metode med det hidtil bedste alternativ – en sammenligning, som kan vise både gavn og skade ved den nye metode. Livstruende sygdomme kan kræve behandling med stærke midler – og der findes ingen behandling uden skadevirkninger, og de er ofte særligt udtalte ved kræftsygdomme. Så meget desto vigtigere er det, at en ny behandling bliver testet grundigt og objektivt, hvor alle resultater dokumenteres videnskabeligt, så man kan vurdere sandsynligheden for, at den kan hjælpe patienterne. Desværre bruger mange patienter med uhelbredelig kræft formuler på tyske klinikker, som, selvom de er bemandet med læger, er udokumenterede og ikke systematisk undersøger effekterne af de

behandlinger, de tilbyder.³ Mange af de nye, dyre kræftlægemidler, der godkendes til markedsføring i Europa, har desværre heller ikke dokumentationen i orden, når det gælder de gavnlige virkninger. Til gengæld kan vi være sikre på, at de har alvorlige skadevirkninger.⁴

Spørgsmål 2: Selvom patienter gerne vil vide, om behandlingen „virker“, vil de måske ikke have alle detaljerne

Det er vigtigt at finde balancen mellem for meget og for lidt information, når en patient skal træffe et informeret valg. Patienten vil måske gerne have en del information i starten og mere senere, når han eller hun er klar til at overveje de gavnlige og skadelige virkninger af behandlingerne. Under en konsultation skal både læge og patient være sikre på, at de har tilstrækkelig information til i fællesskab at kunne træffe den beslutning, der er bedst i den aktuelle situation. Men det er ikke alt. Hvis patienten har flere spørgsmål efter at have tænkt situationen igennem og ønsker flere detaljer, skal lægen hjælpe med at finde svar på spørgsmålene og tydeliggøre, hvad der er usikkerhed omkring.

Nogle valg kan indebære svære kompromiser, hvor man skal vælge det mindste af to onder. I kapitel 4 beskrev vi for eksempel, at en udposning på hovedpulsåren (aortaaneurisme) kan briste og forårsage så svære indre blødninger, at patienten dør. En forebyggende operation kan forhindre dette, men 1-2 patienter ud af 100 dør under operationen. Risikoen for at dø på operationsbordet skal altså vejes op imod risikoen for at dø af en bristet udposning senere. På længere sigt er en operation det bedste ved store udposninger, men nogle patienter vælger trods dette at sige nej eller at udskyde indgrebet, til en vigtig begivenhed har fundet sted, fx datterens bryllup. I stedet for at fremskynde en beslutning er det bedre at overveje risikoen og tidspunktet.

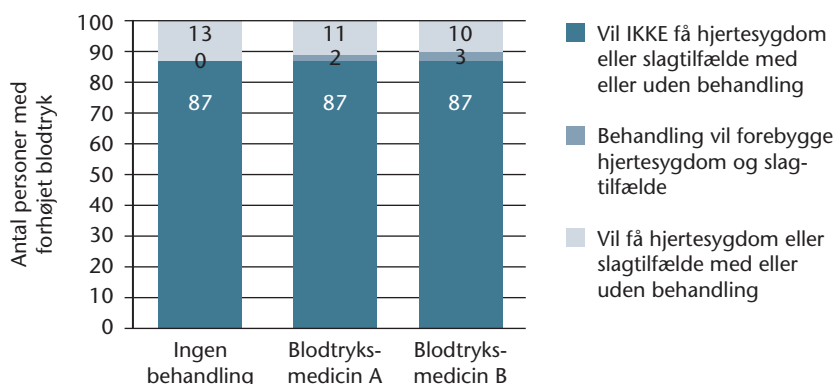
Spørgsmål 3: Statistik er forvirrende – skal patienterne virkelig sætte sig ind i tallene?

Statistik præsenteres ofte på en måde, der kan virke afskrækkende, og kan også ofte være misvisende. Men hvis man virkelig vil sammenligne en behandlingsmetode med en anden, eller hvis man vil

vide mere om, hvordan ens sygdom har påvirket andre i samme situation, kan man ikke undgå tal. Nogle måder at præsentere tal på er dog lettere at forstå end andre.

Når statistik skal være nemmest at forstå for lægfolk (og også for læger!), er det bedst at bruge hele tal. Det er bedre at sige 15 personer ud af 100 end 15 %. Det kan også være godt at vise tallene grafisk – fx i farvekodede søjle- og cirkeldiagrammer, figurer af mennesker eller smileys, eller i tabeller. At præsentere data og tal også visuelt betyder, at flest muligt kan forstå oplysningerne.

I søjlediagrammet vises virkningen af blodtryksmedicin på risikoen for hjertesygdom og slagtilfælde hos patienter med forhøjet blodtryk over en periode på 10 år.⁵



Figur 13. Hvad vil der ske med 100 personer som dig de næste 10 år?

Ud af 100 personer med forhøjet blodtryk, der ikke tager medicin mod det, forventes 13 at blive ramt af hjertesygdom eller slagtilfælde inden for en periode på 10 år. Hvis alle 100 tog blodtryksmedicin A, ville 11 blive ramt af hjertesygdom eller slagtilfælde – 2 personer ville altså gå fri. Hvis alle 100 tog blodtryksmedicin B, ville 10 rammes af hjertesygdom eller slagtilfælde, og 3 ville gå fri. Det er ikke så svært, men tal præsenteres ofte på en måde, så kun statistikere forstår dem.

Lad os nu se på, hvordan det ser ud, hvis vi sætter tallene ind i en tabel. I dette eksempel interesserer vi os for den bedste behandling, medicin B:

Først lægger vi tallene ind (i hele tal), og derefter gennemgår vi dem.

	INGEN BEHANDLING	MED MEDICIN B
Hjertesygdom eller slagtilfælde (i løbet af 10 år)	13 ud af 100 personer	10 ud af 100 personer
Ingen hjertesygdom eller slagtilfælde	87 ud af 100 personer	90 ud af 100 personer
I alt	100	100

Tabel 3.

Uden behandling er risikoen for hjertesygdom eller slagtilfælde 13 % (eller 13 ud af 100), mens risikoen med medicin B er 10 % (eller 10 ud af 100) – en forskel på 3 procentpoint (eller 3 ud af 100). Eftersom medicin B forebygger 3 af de 13 tilfælde af hjertesygdom eller slagtilfælde, som ville være forekommet uden behandling, udgør det en relativ risikoreduktion på $3/13$ eller cirka 23 %. Vi kan altså sige, at den *absolutte* risikoreduktion var 3 %, og at den *relative* risikoreduktion var 23 %. Det er to meget forskellige måder at udtrykke det samme resultat på.

Den relative risikoreduktion er næsten altid et højere tal – sommetider meget højere – og vækker derfor større opmærksomhed. En overskrift som „Risiko for slagtilfælde mindsket med 23 %“ siger ikke meget, eftersom vi ikke får at vide, hvilke personer det handler om, eller hvilket tidsrum, eller – vigtigst af alt – hvor stor eller lille risikoen for slagtilfælde er til at starte med uden nogen form for behandling. Så 23 % af hvad? Sådanne tal udtrykker næsten altid den relative risikoreduktion (men du må selv tjekke efter hver gang). På samme måde er en prisnedsættelse på 25 % på en vare en meningsløs oplysning, hvis vi ikke får at vide, hvad varen oprindeligt kostede. Prisen blev måske sat op med 50 % inden udsalget!

Forskellige måder at gengive de samme data på kan give utroligt forskellige indtryk. Hvis vi fx tager beskrivelsen af et forsøg med prostatakræftscreening i en avis: „Kan reducere dødeligheden med 20 %.“ Det lyder jo imponerende. Men samme resultat kunne i dette

tilfælde have været angivet som 1 undgået dødsfald per 1410 screenede personer (eller så lidt som 0,07 %, dvs. 7 tilfælde af for tidlig død, der er undgået per 10.000 screenede personer). De 20 % er den relative risikoreduktion; de 0,07 % er den absolutte risikoreduktion. Det sidstnævnte procenttal er meget lavere på grund af den lave dødelighed som følge af prostatakræft – og tallet ville aldrig have stjålet overskrifterne. Det afgørende er, at hvis en påstand i en overskrift lyder vildt optimistisk, så er den det sikkert også!⁶

Statistik er altså vigtig, og hvis tallene præsenteres på en god måde, kan de hjælpe patienterne med at træffe en god beslutning. Som patient skal man ikke tøve med at bede lægen om at forklare resultaterne, så de er til at forstå – og gerne med illustrationer for at gøre det endnu tydeligere. Hvis man skal træffe en fælles beslutning om behandlingen, har både læge og patient brug for at vide, hvad statistikken og tallene egentlig betyder.

Lad dig ikke narre af iøjnefaldende statistik

„Lad os sige, at risikoen for at få et hjerteanfald, når man er i 50’erne, er 50 % højere, hvis man har forhøjet kolesterolindhold i blodet. Det lyder ret slemt. Lad os sige, at risikoen for at få et hjerteanfald kun er 2 % højere, hvis man har højt kolesterol. Det lyder okay i mine ører. Men tallene er udtryk for præcis det samme. Lad os i stedet gribe det anderledes an: Ud af 100 mænd i 50’erne med normalt kolesterol vil 4 forventes at få et hjerteanfald, mens 6 ud af 100 mænd med højt kolesterol vil forventes at få et hjerteanfald. Det er 2 ekstra per 100.“

Goldacre B. [Bad Science](#). London: Fourth Estate, 2008, pp. 239-40.

Spørgsmål 4: Hvordan kan man vide, at forskningsresultaterne gælder en selv?

Alle beslutninger er baseret på en eller anden form for tidligere erfaringer, egne og andres. Veludførte randomiserede forsøg betyder ganske enkelt, at man kan samle erfaringer på systematisk vis og mindske risikoen for fejl. Men uanset hvor systematiske forsøgene end er, så kan man aldrig vide med sikkerhed, i hvilken grad tidligere

erfaring passer til lige præcis den næste patient. Hvis patienterne i et veludført forsøg har samme lidelse, der er på samme stadie som den aktuelle person, vil den fornuftigste antagelse være, at denne person vil reagere som de andre, medmindre der er god grund til at tro, at de eller deres tilstand er væsentligt forskellige.

Selvom fakta fra forskning kan være relevant for en patient, kan vedkommende naturligvis sagtens spørge: „Folk er så forskellige, kan de så ikke også reagere forskelligt?“ Et behandlingsforsøg viser jo kun, om en metode fungerer i gennemsnit, og er ingen garanti for, at den vil fungere for alle, samtidig med at det som regel heller ikke kan forudsiges, hvem der vil rammes af skadevirkninger. Forskningsresultater kan kun vise, hvilken metode der *sandsynligvis* er bedst. Ved visse former for hududslæt kan man fx anvende en veldokumenteret behandling på én del af kroppen, mens en anden del af kroppen kan bruges til sammenligning (se kapitel 6). Ved at sammenligne, hvordan de to hudområder reagerer, kan både læge og patient se, om behandlingen hjælper, og om den har skadevirkninger. Ved hudbehandlinger som fx akne i ansigtet er det normalt, at man først prøver midlet på et „testområde“ et andet sted på kroppen.

Det er dog ofte ikke så enkelt at teste forskellige behandlinger. Ved visse kroniske tilstande, der ikke er livstruende, fx smerter eller kløe, er det muligt at gentage perioder med og uden en behandling hos den samme patient. Denne metode kaldes et *n-of-1-trial*, hvilket betyder, at antallet (*n*) af deltagere i forsøget er 1 – én enkelt patient. Men selvom man gennemfører et overkrydsningsforsøg med kun én forsøgsdeltager, gælder principperne for fair behandlingsforsøg, som blev beskrevet i kapitel 6, stadig, deriblandt at der skal foretages en upartisk eller blindet vurdering af resultatet. Det bedste ville være at bruge placebo som kontrol af hudbehandling eller piller, men dette kan være vanskeligt at gennemføre i praksis.

Ved mange tilstande er det umuligt at „vente og se“, eftersom resultatet ligger for langt ude i fremtiden eller er for usikkert. Det er eksempelvis umuligt at vide, om aspirin vil forhindre et slagtilfælde hos en bestemt patient, før det er for sent. Dette er et problem ved de fleste forebyggende behandlinger og undersøgelser og ofte også behandling ved akut sygdom, som fx meningitis, lungebetændelse

og slangebid, hvor vi ikke har mulighed for at teste behandlingen på den enkelte patient og så vente og se. I sådanne tilfælde er vi nødt til at tage udgangspunkt i erfaringer fra andre patienter og tilpasse dem til den aktuelle situation.

Hvis man mener, at dokumentationen er relevant, er det vigtigt at tage højde for, hvor alvorlig sygdommen er hos den konkrete patient (eller risikoen for sygdom, hvis patienten er rask) i forhold til dem, der deltog i forsøgene. Generelt har patienter med mere alvorlige sygdomme større chance for at få udbytte af en behandling. Så hvis patienten er lige så hårdt eller værre ramt end deltagerne i de forsøg, der har vist, at metoden giver gode resultater, kan man almindeligvis være tryk ved, at resultaterne lader sig overføre til patienten. Hvis patienten derimod ikke er nær så syg som forsøgsdeltagerne (eller risikoen er lav, hvis der er tale om forebyggelse, og patienten er rask), skal man overveje, om det er værd at behandle.

Spørgsmål 5: Betyder gentest og „individuel“ behandling (præcisionsmedicin) ikke, at behandlingen kan skræddersys til den enkelte, så forskningsresultater fra andre patienter bliver overflødige?

Tanken om at skræddersy behandlingen til hver enkelt patient er tillokkende. Det kan blive muligt for visse sygdomme, men det er usandsynligt, at det bliver en almindelig fremgangsmåde. Som vi forklarede i afsnittet om gentest i kapitel 4, er det ikke kun et gen, men et samspil mellem flere gener, der ligger bag de fleste sygdomme, og desuden et endnu mere kompliceret samspil mellem disse gener og miljøfaktorer.

Gentest har været til stor gavn for familier og enkeltpersoner med visse sjældne, arvelige sygdomme, fx Huntingtons sygdom og thallasæmi (en arvelig blodsygdom). Testene har været til stor gavn, når man skulle rådgive familier, hvor disse sygdomme optræder. Men når det handler om mere almindelige sygdomme, der rammer mange, tilfører en gentest ikke noget til det, man allerede ved ud fra familiens sygehistorie og kliniske undersøgelser. Fremtiden kommer måske til at se anderledes ud, men indtil da har vi stadig så begrænset viden, at vi skal passe meget på med at overfortolke gentest.

Vi vil gerne understrege, at ingen af denne bogs forfattere har fået kortlagt deres genetiske profil, og vi har heller ingen planer om det. Så det bør ikke komme som nogen overraskelse, at vi generelt vil fraråde gentest, medmindre man har (i) en familiehistorik, som kan tyde på en bestemt og velkendt genetisk sygdom, eller (ii) en af de få sygdomme, hvor vi i dag ved, at der findes et gen eller flere, som tydeligt kan forudsige, hvem der vil reagere på en behandling.

Spørgsmål 6: Hvordan kan man som patient finde ud af, om der er kliniske forsøg i gang, som lægen ikke kender til?

Knap én ud af 100, der går til læge, kommer til at deltage i et klinisk forsøg. Tallene varierer alt efter sygdom og omstændigheder. Også i forbindelse med kræft, hvor brugen af forsøg er meget udbredt, varierer det enormt. De fleste børn med kræft deltager i forsøg, men færre end én ud af 10 voksne med kræft gør det. Deltagelse i forskningsforsøg afhænger af sygehuset, som patienten er tilknyttet: Hvis sygehuset ikke er med i forsøget, lader de ikke deres patienter deltage. Patienterne bør derfor prøve at finde et sygehus, der gennemfører kliniske forsøg. Der findes forsøg på universitetssygehusene, hvor patienter kan tilmelde sig direkte, fx forskningsprojekter, som studerer metoder til at hjælpe personer med psykiske problemer som depression og angst. Der findes også forsøg, som rekrutterer deltagere direkte via nettet. Det gjaldt fx et projekt, hvor man undersøgte betydningen af udstrækning før træning: Alle deltagerne blev rekrutteret og fik instruktioner via nettet, og opfølgningen foregik også på den måde. En systematisk oversigt over forsøgene kunne ikke påvise nogen effekt af strækøvelser.⁷

Hvis en læge tøver med at rekruttere patienter til forsøg, kan det skyldes, at lægen føler sig hæmmet af al den administration og det ekstraarbejde, der følger med (se kapitel 9). Patienter, som tror, at de vil kunne deltage i et igangværende forsøg, bør ikke give sig. Hvis man som patient kender til et passende forsøg og har gjort det klart for lægen, at man ønsker at deltage, bør lægen støtte op om det. Man kan også få gode råd og vejledning fra en patientforening.

Spørgsmål 7: Hvordan kan man vurdere, om evidensen (på nettet eller andre steder) er pålidelig? Hvad skal man se efter?

Desværre findes der ikke en enkelt pålidelig markør for, om evidensen er til at stole på. Hvis man ikke selv er i stand til at gennemgå forskningsartiklerne kritisk, er man nødt til at stole på andres vurderinger. Det er derfor vigtigt at se på kildens kvalifikationer (uanset om det er en person eller organisation), og om der findes interessekonflikter eller skjulte motiver. Når man har gjort det, er næste skridt at spørge sig selv, om man stoler på, at de har fundet og vurderet den bedste forskning: Er den beskrevet i artiklen?

Lad os for eksempel sige, at nogen gerne vil vide, om betakaroten (forstadiet til A-vitamin) øger eller reducerer risikoen for kræft. Når man googler 'beta-carotene cancer' på engelsk, får man over en halv million opslag. Hvad man finder, ændrer sig hele tiden, men da vi så på det, bestod de første 10 opslag af 4 studier og 6 oversigtsartikler eller personlige kommentarer. Af de 6 var der 3, som havde reklamer for vitaminer eller alternative lægemidler på samme side, hvilket er et advarselssignal.

På en af siderne stod der følgende:

Spørgsmål: Kan betakaroten forebygge kræft?

Svar: Forsøg viser, at betakaroten kan bidrage til at mindske risikoen for kræft. Betakaroten findes i gule, røde og mørkegrønne grøntsager. Det findes også i frugt. Det er en almindelig antagelse, at tilskud af betakaroten har samme effekt som at spise frugt og grøntsager, som indeholder det. Men det er ikke korrekt. Forsøg har påvist en øget risiko for lungekræft blandt forsøgsdeltagerne.

Ud over reklamerne nævnes der „forsøg“, men uden yderligere beskrivelser af dem eller referencer til publicerede forsøg, hvilket er mistænkeligt. Det er umuligt at vide, om skribenten har ledt efter og vurderet disse „forsøg“ eller bare er faldet over nogle med konklusioner, han eller hun syntes om.

Ovenstående eksempel kan sammenlignes med søgningen på 'β-carotene and cancer' på Wikipedia:

En gennemgang af alle kontrollerede, randomiserede forsøg i den videnskabelige litteratur, som er udført af The Cochrane Collaboration og publiceret i JAMA i 2007, viser, at betakaroten giver en øget dødelighed på mellem 1 og 8 % (relativ risiko 1,05, 95 % konfidensinterval 1,01-1,08). [15] Denne metaanalyse omfattede imidlertid to store forsøg med rygere, så det er uklart, om resultatet gælder for befolkningen generelt.[16]

Denne artikel angiver, hvilken type dokumentation (randomiserede forsøg) den bygger på, og giver kildehenvisninger (tallene i de firkantede parenteser). Det er betryggende, at siden ikke indeholder reklamer, og at den specifikt angiver det videnskabelige grundlag for udsagnet.

Spørgsmål 8: Findes der pålidelige informationskilder, der kan anbefales? (Se også 'Yderligere kilder')

Der findes ikke en enkelt informationskilde, der beskriver alle sygdomme og behandlingsmetoder. Men læserne af denne bog har måske lyst til at lære mere om, hvor og hvordan man finder god information. Ud over kapitlerne 6-8 her i bogen giver bogen Smart Health Choices⁸ gode tips til informationssøgning.

På nettet er der kun få kilder, der bygger på systematiske oversigter. Vi kan nævne: The Cochrane Database of Systematic Reviews (www.cochrane.org/cochrane-reviews) og IQWiG (på tysk, men findes oversat til engelsk på www.informedhealthonline.org). Derudover er der mange websider, der indeholder god information, men som ikke er baseret på systematiske oversigter – heriblandt NHS Choices (www.nhs.uk) og PubMed Health (www.pubmed.gov/health), der begge rummer information af høj kvalitet.

I Danmark er der „Patienthåndbogen“ på sundhed.dk, hvor man kan finde artikler om mange sygdomme og deres behandling, skrevet af fagpersoner. Desværre er der ikke henvisninger til den tilgrundliggende evidens, og vi har set eksempler på, at informationen er endog meget fejlagtig og misvisende. Der er litteraturreferencer i „Læge-

håndbogen”, også på sundhed.dk, der henvender sig til fagpersoner. Men det er uklart, hvordan evidensen er udvalgt og kvalitetsvurderet. Sundhedsstyrelsens nye nationale kliniske retningslinjer (NKR) er baseret på systematiske litteratursøgninger og standardiserede kvalitetsvurderinger (<https://www.sst.dk/da/nkr/om-nkr>), men har indtil videre kun behandlet et begrænset antal sygdomme og behandlinger.

På Det Nordiske Cochrane Centers hjemmeside er der en vejledning på dansk om, hvordan man søger i Cochrane-biblioteket (<http://nordic.cochrane.org/vejledning-til-cochrane-biblioteket>).

Ofte er det hurtigste dog at søge på Google og derfra opsøge en Cochrane-oversigt, der alle er gratis tilgængelige i Danmark. Hvis man fx er interesseret i at vide, om psykoterapi nedsætter risikoen for, at folk begår selvmord, kan man skrive „psychotherapy suicide cochrane“, og man finder straks den Cochrane-oversigt, som har vist, at kognitiv adfærdsterapi reducerer risikoen for selvskade.⁹ Man finder også en metaanalyse fra Det Nordiske Cochrane Center, som viser, at psykoterapi halverer risikoen for et nyt selvmordsforsøg blandt personer, som blev indlagt pga. et selvmordsforsøg.¹⁰

At søge på denne måde vil ofte føre én direkte til en Cochrane-oversigt, som besvarer det spørgsmål, man har stillet sig.¹¹ Hvis du fx er i tvivl om, om du skal gå til mammografiscreening, googler du „mammography screening cochrane“, hvor du finder Cochrane-oversigten om dette og også vores informationsfolder til kvinderne.

Der er naturligvis meget, man skal være på vagt over for, hvis man ikke bruger „cochrane“ i sin Google-søgning. Det er især vigtigt at være opmærksom på underliggende interesser, fx når websteder tjener på, at folk læser informationen, eller på annoncer for lægemidler (fx på netdoktor.dk). Men det kan være svært at opdage. Vi nævnte i kapitel 11, at der findes eksempler på patientforeninger, der ikke oplyser, at de modtager økonomisk støtte fra lægemiddelvirksomheder, hvilket kan påvirke deres information. Kræftens Bekæmpelse fx har derimod en politik om ikke at modtage støtte fra lægemiddelindustrien, netop for at undgå påvirkning og for at bevare deres troværdighed.

Spørgsmål 9: Hvordan kan man undgå at blive stemplet som „syg“ og få unødvendig behandling?

Lægevidenskaben har gjort enorme fremskridt: vacciner og antibiotika til forebyggelse og helbredelse af infektioner, kunstige led, operation af grå stær og behandling af børnekraft for bare at nævne nogle. Men succesen har også lokket forskningen ud i områder, hvor den helbredsmæssige gevinst er beskeden, hvis den overhovedet eksisterer. Man siger, at for en person med en hammer i hånden, ligner alle problemer et søm, og for en læge (eller især en lægemiddelvirk-somhed!) med en ny medicinsk behandling at tilbyde, ligner alle problemer måske en sygdom. Behandlingsmetoderne for diabetes og forhøjet blodtryk er blevet bedre, og læger kan føle sig fristede til at behandle personer med kun svagt forhøjede værdier. Det har givet en markant stigning i antallet af raske personer, der er blevet til „patienter“, og har på den måde sygeliggjort mange mennesker.

Hvem har diabetes?

„Hvordan konstaterer vi, om nogen har diabetes? På lægestudiet fulgte vi denne regel: Hvis man havde et fastebloodsukker på over 140 [7,8 mmol/l], havde man diabetes. Men i 1997 blev sygdommen omdefineret af WHO's ekspertkomité for diagnose og klassificering af diabetes mellitus. Nu er grænsen et fastebloodsukker på over 126 [7 mmol/l]. Førhen blev alle med et bloodsukkerniveau på mellem 126 og 140 betragtet som normale, men nu har de diabetes. Denne lille ændring gjorde med ét slag 1,6 millioner mennesker til patienter.

Er det et problem? Måske, måske ikke. Efter vi ændrede grænsen, behandler vi flere patienter for diabetes. Det kan betyde, at vi har mindsket risikoen for diabeteskomplikationer for nogle af disse nye patienter. Men eftersom de her patienter har en mildere diabetes (relativt lavt bloodsukkerniveau på mellem 126 og 140), er risikoen allerede relativt lille, for at de vil få nogen komplikationer.“

Welch CH, Schwartz LM, Woloshin S. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011: pp. 17-18.

Ud over risikoen for bivirkninger af (nogle gange unødvendige) behandlinger kan stemplet som syg have både psykiske og sociale følger, påvirke, hvordan man har det, og desuden skabe problemer med job og forsikring. Det er derfor vigtigt, at patienter og andre bliver klar over denne sammenhæng, standser op og overvejer gavnlige og skadelige virkninger i stedet for straks at sige ja til en behandling. Som vi nævnte i kapitel 4, skaber screening ofte problemer med stempling og overdiagnosticering, hvilket kan føre til overbehandling.

Det første modtræk er at være på vagt over for at blive stemplet som syg og at blive yderligere udredt. Der ligger en alvorlig pointe i det lidt kække „man er rask, så længe man ikke er blevet undersøgt grundigt nok.“ Det er altid klogt at spørge, om sygdommen betragtes som alvorlig eller mindre alvorlig. Spørg også, hvad der kan ske, hvis man venter lidt med at starte behandling: Hvordan kan tilstanden følges, og hvordan ved man, at en behandling skal sættes i gang? Nogle læger bliver lettede over, at patienterne ikke ønsker behandling eller undersøgelser med det samme, hvorimod andre kan falde i tankefælden: „sygdom“ = „skal behandle“, selvom patienten måske helst vil se tiden an og finde ud af, om sygdommen aftager eller bliver værre.

Hvad gør vi herfra?

Alt, hvad vi har diskuteret her – om bekymring og værdigrundlag hos den enkelte, om at forstå statistik, og hvordan den kan anvendes på enkeltpersoner, og følgerne af at udvide brugen af effektive behandlinger til stadig mildere grader af sygdomme – taler for en bedre kommunikation mellem patient og læge og mellem sundhedsvæsenet og borgerne. Vi vil derfor runde dette kapitel af med Salzburgerklæringen om fælles beslutningstagning. Den omfatter en række punkter henvendt til forskellige grupper, om hvordan den enkelte gruppe bedst kan bidrage til det fælles samarbejde.^{12,13}

Salzburg-erklæringen om fælles beslutningstagning

Vi opfordrer læger til at:

- være bevidste om, at de har et etisk ansvar for at træffe vigtige beslutninger i samråd med patienten.
- opmuntre til tovejskommunikation og opfordre patienterne til at stille spørgsmål, fortælle om deres situation og give udtryk for personlige ønsker og behov.
- give korrekt information om valgmuligheder og usikre forhold, og om gavnlige og skadelige virkninger af behandlingen, i tråd med bedste praksis for risikoinformation.
- tilpasse informationen til hver enkelt patients behov og give patienten tilstrækkelig tid til at overveje valgmulighederne.
- være bevidste om, at de fleste beslutninger ikke behøver at blive truffet her og nu, samt give patienter og pårørende de ressourcer og den hjælp, som er nødvendig for at kunne træffe velovervejede beslutninger.

Vi opfordrer læger, forskere, redaktører, journalister og andre til at:

- være omhyggelige med at formidle tydelig, evidensbaseret og opdateret information samt at oplyse om eventuelle interessekonflikter.

Vi opfordrer patienter til at:

- stille spørgsmål og fortælle om deres bekymringer, og hvad der er vigtigt for dem.
- være bevidste om, at de har ret til at være ligeværdige deltagere i spørgsmål om deres egen behandling.
- søge efter og benytte sig af information af god kvalitet.

Vi opfordrer beslutningstagere til at:

- iværksætte tiltag, som fremmer fælles beslutninger, kombineret med et system, der måler effekterne, så der kommer forbedringer.
- ændre lovgivningen omkring informeret samtykke for at støtte udviklingen af viden om og værktøjer til fælles beslutningstagning.

Hvorfor er mere patientinddragelse vigtigt:

- Den behandling, patienter modtager, bygger ofte på den enkelte læges formåen og vilje til at tilbyde den frem for fælles standarder for bedste praksis. Behandlingsvalget tager heller ikke altid hensyn til, hvilken behandlingsmetode patienterne selv ønsker.

- Læger kan have svært ved at afgøre, hvor meget patienterne vil vide om deres sygdom, og hvilke valgmuligheder de har, og i hvor høj grad patienterne ønsker, at der skal tages hensyn til deres personlige behov.
- Mange patienter og deres pårørende synes, at det ofte er svært at deltage aktivt i beslutninger omkring behandlingen. Mange er autoritetstro og tør ikke sige frem. Mange har begrænset viden om, hvad der er godt eller dårligt for helbredet, og ved ikke, hvor de kan finde information, som er klar, pålidelig og let at forstå.

At forske af de rigtige grunde – en plan for en bedre fremtid

Den sundhedsvidenskabelige forskning har uden tvivl bidraget til højere livskvalitet og længere levetid. Men vi mener, at de kommercielle kræfter og de akademiske aktører ikke har gjort tilstrækkeligt for at fokusere på patienternes behov.

Hvert år bruges der enorme summer – over 100 milliarder dollar på verdensplan – på sundhedsvidenskabelig forskning.¹ Størstedelen bruges dog på laboratorie- og dyreforsøg og ikke på forsøg, der kan give resultater med mere direkte gavn for patienterne.

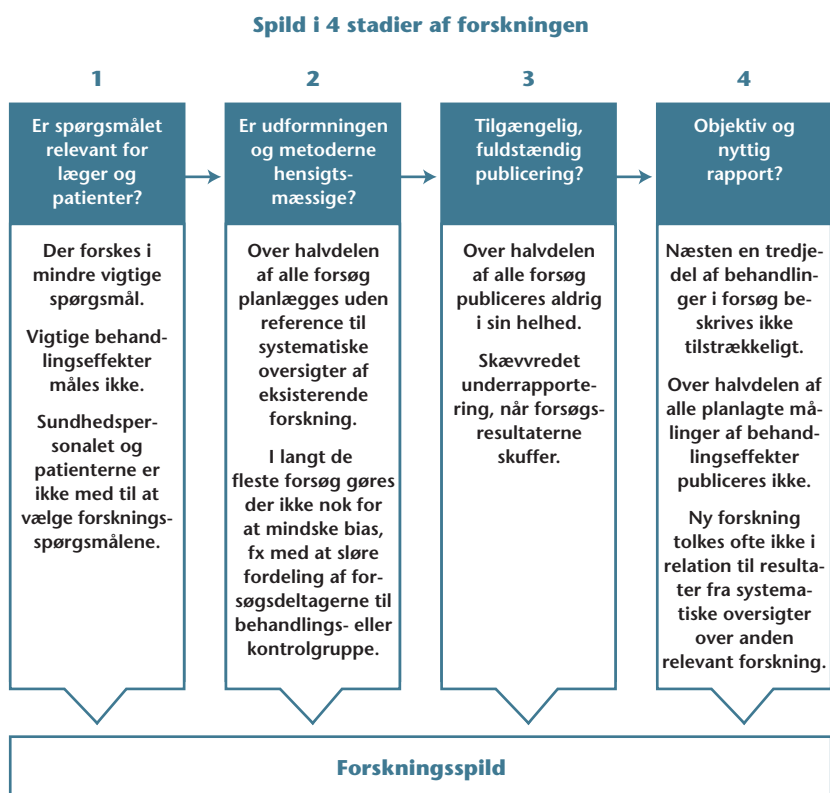
Heller ikke når man skal beslutte, hvilke behandlingseffekter der skal undersøges, tages der hensyn til det, som patienterne synes er vigtigst. Lægemiddelindustriens økonomiske ressourcer betyder, at den har enorm indflydelse på, hvilke temaer der forskes i. Lægemiddelvirkomhederne kan fx betale tusinder af euro, for hver patient der rekrutteres til deres kliniske forsøg. Det betyder, at forskere og de institutioner, hvor de er ansat, alt for ofte medvirker i kliniske forsøg, som omhandler spørgsmål, der er mere interessante for industrien end for patienterne og lægerne.

Desværre bliver mange af de penge, der bruges på forskning, sløset væk i forskellige stadier af forskningsprocessen: Man stiller de forkerte forskningsspørgsmål og gennemfører unødvendige eller dårligt planlagte forsøg. Man publicerer ikke forskningsresultaterne eller gør dem bare delvis tilgængelige. Man udarbejder fordrejede og ikke brugbare forskningsrapporter. Dette bør få alle op af stolene,

både forskere, de, der finansierer forskningen, lægerne, skatteejerne og frem for alt patienterne.

Før vi går i gang med at skitsere en bedre fremtid, opsummerer vi her kort nogle afgørende punkter for at gøre forskningen bedre:

1. Stil de rette forskningsspørgsmål.
2. Planlæg og gennemfør forskningsprojekter på rette vis.
3. Publicer alle resultater, og gør dem tilgængelige.
4. Skriv objektive og brugbare forskningsrapporter.



Figur 14. Forskningsspild.

1. Stil de rette spørgsmål

Nogle gange er lægen ikke sikker på, hvilken behandling der er bedst for patienten, fordi de forskellige behandlingsmuligheder ikke er til-

strækkeligt undersøgt. Forsøg, som kan være af stor betydning for patienterne, har måske lille eller ingen betydning for lægemiddelindustrien eller de akademiske miljøer, og vigtige spørgsmål forbliver dermed ubesvarede. Men hvis vi ikke får svar på vigtige problemstillinger, kan det få alvorlige konsekvenser. Lad os tage et eksempel: Øges eller mindskes overlevelseschancen for personer med traumatisk hjerneskade, hvis de behandles med steroidpræparater? Steroidpræparater blev brugt i årtier, før et veltilrettelagt forsøg viste, at denne etablerede behandling ved hjerneskade formentlig havde ført til tusinder af dødsfald.² Forslaget om gennemførelse af dette forsøg blev først modarbejdet af lægemiddelindustrien og en række universitetsforskere. Hvorfor? Jo, de pågældende var i gang med kommercielle forsøg af nye dyre lægemidler (såkaldte neurobeskyttende midler) og skulle vurdere deres effekt på behandlingsmål af tvivlsom betydning for patienterne, og de ville ikke have konkurrence om deltagere.

En anden grund til at tage fat på ubesvarede spørgsmål er, at det mindsker spildet af de knappe ressourcer på sundhedsområdet. Et eksempel på dette var lanceringen af human albuminopløsning i form af intravenøst drop i 1940'erne. I teorien skulle behandlingen kunne forhindre dødsfald blandt patienter med store brandsår og andre kritisk syge patienter. Utroligt nok blev teorien først afprøvet i 1990'erne. På dette tidspunkt viste den systematiske oversigt over alle relevante randomiserede forsøg, at human albuminopløsning ikke reducerede risikoen for død sammenlignet med almindeligt saltvand. Faktum er, at oversigten viste, at hvis albuminopløsning i det hele taget havde en effekt, så øgede den snarere dødsrisikoen.³ Disse resultater fik læger i Australien og New Zealand til at gennemføre det første tilstrækkeligt store forsøg med human albuminopløsning og saltvand.⁴ Forsøget, der burde have været gennemført 50 år tidligere, viste, at albuminopløsning ikke er bedre end saltvand. Eftersom albumin er cirka 20 gange dyrere end saltvand, har det betydet et enormt spild af ressourcer på verdensplan gennem de 50 år.

2. Planlæg og gennemfør forskningsprojekter på rette vis

Flere undersøgelser har vist, at mange forskningsrapporter er af ringe kvalitet. Derfor har man udviklet standarder for rapportering af forskningsresultater. Man skal blandt andet angive, hvor mange patienter der er blevet spurgt om at deltage, og hvor mange der har sagt nej, og resultaterne skal vises for alle de patienter, der blev randomiseret. Men der er stadig meget, som kan gøres for blandt andet at forbedre (a) valg af forskningsspørgsmål, (b) måden, spørgsmålene formuleres på, så det, man vælger at måle, er det, som patienterne synes er vigtigt, og (c) den information, som stilles til rådighed for patienterne. (Se kapitel 11 og 12).

For at finde ud af, om et foreslået forsøg er gennemførligt og hensigtsmæssigt, kan man diskutere forsøgsplanen med patientgrupper. Det gør, at man kan finde eventuelle mangler i planlægningen af det foreslåede projekt eller måske skal ændre forskningsspørgsmålene, så de bliver mere relevante – eller måske ligefrem finder ud af, at projektet ikke skal gennemføres.^{5,6}

Dette kan spare meget tid, penge og unødigt frustration. Vi kan tage eksemplet med behandlingsforsøget blandt mænd med lokaliseret prostatakræft, som vi beskrev i kapitel 11. Forsøgets udformning blev meget bedre, efter at man nøje havde overvejet, hvordan lægerne skulle beskrive formålet og behandlingsalternativerne over for de potentielle deltagere. Ved at spørge ind til, hvordan patienterne oplevede situationen, fandt man ud af, hvad mændenes bekymringer og informationsbehov bestod i. På den måde hjalp patienterne forskerne til at udforme et bedre informationsmateriale.⁷

3. Publicer alle resultater, og gør dem tilgængelige

Hvis man kun rapporterer dele af forskningsresultaterne, kan det indebære alvorlig skævvridning. Resultater fra visse forsøg publiceres aldrig, fordi resultaterne ikke blev, sådan som forskerne eller de, der finansierede projektet, havde regnet med. Hvis sådan nogle forsøg aldrig rapporteres, kan de forsvinde sporløst.⁸ Det forekommer desuden, at resultater i publicerede forsøg kun gengives delvist – det vil sige, at nogle resultater bliver udeladt, hvis de fx ikke er positive i forhold til den behandling, der testes.⁹ Patienter lider og dør på

grund af skævvredne forskningsrapporter om behandlingseffekter hver eneste dag. Denne praksis er både uetisk og uvidenskabelig.

4. Skriv objektive og nyttige forskningsrapporter

Men selv når forsøg publiceres, udelader de ofte information, der er vigtig, for at læserne kan vurdere og anvende resultaterne. En oversigt over 529 randomiserede forsøg, som blev publiceret i anerkendte tidsskrifter i løbet af december 2000, viste, at 82 % ikke beskrev processen for skjult fordeling af patienterne til behandlingsgrupperne, og 52 % oplyste ikke, hvad man havde gjort for at mindske fejlkil-der hos observatørerne. I kapitel 6 forklarede vi, at disse faktorer er afgørende for et godt forsøg.¹⁰ Den mangelfulde rapportering af detaljer omkring udførelsen af forsøget omfatter også, hvordan man beskriver de behandlingsmetoder, der er anvendt. Et forsøg viste fx, at udlevering af en informationsfolder var til god hjælp for patienter med irritable tyktarm sammenlignet med ikke at gøre det. Til gengæld blev indholdet i folderen ikke beskrevet i artiklen og heller ikke, hvordan man kunne få fat i den. „Behandlingen“ kunne derfor ikke benyttes af andre patienter eller læger. Det var kun ét eksempel af mange i en gennemgang af artikler i anerkendte tidsskrifter – en gennemgang, der viste, at cirka hver tredje artikel manglede den slags væsentlige oplysninger.¹¹

Det er desuden sjældent, at forskere sætter resultaterne i et publiceret forsøg ind i konteksten af tilsvarende tidligere forsøg. Uden sådan grundlæggende information (som vi beskrev i kapitel 8) er det umuligt at vide, hvad resultaterne faktisk betyder. Hvor stort dette problem er, fremgår af en større gennemgang, der blev gennemført 3 gange på 12 år, altså hvert fjerde år. Ud af 94 rapporter fra randomiserede forsøg, publiceret i 5 fremtrædende medicinske tidsskrifter i perioden 1997-2009, var der kun 26 (det vil sige 27 %), som henviste til systematiske oversigter af lignende forsøg. Kun 3 af 94 rapporter indeholdt opdaterede oversigter med de nye resultater, så man kunne se, hvordan den nye viden påvirkede den samlede evidens. Desværre var der ikke tegn på, at dette blev bedre med tiden.¹² Konsekvensen kan blive, at læger bruger forskellige behandlingsmetoder, afhængigt af hvilke tidsskrifter de tilfældigvis læser.

Plan for en bedre fremtid

Det *er* muligt at foretage forskning af de rigtige grunde med et veludført projekt som resultat, og det *er* også muligt at rapportere det godt. Der er ikke noget nyt i nogen af de forslag, vi nævner nedenunder. Men hvis patienter og sundhedspersonale tager fat på dem i fællesskab, kan vores otte forslag udgøre en plan, som kan give os bedre forskning og behandling.

1. Styrk den generelle viden om, hvordan man vurderer, om påstande om behandlingseffekter er til at stole på

Forudsætningen for forandring er, at der kommer større fokus på, hvordan fejlkilder (bias) og tilfældigheder kan fordreje forskningsresultater. Et af de vigtigste kendetegn ved god forskning er, at fejlkilder opdages, beskrives og minimeres, men dette kan næppe betragtes som almen viden. Vi har brug for målrettede tiltag for at øge folks viden om dette, og vi skal sørge for, at emner som disse tages op allerede i skolen.

2. Sats på systematiske oversigter over forskningsresultater

Mange spørgsmål om behandling kan besvares ved systematisk at gennemgå forskningsresultaterne, opdatere de oversigter, der allerede findes, og formidle resultaterne til sundhedspersonale og patienter. I dag tager det alt for lang tid, inden resultater fra nye forsøg kommer ind i systematiske oversigter. At gøre noget ved denne mangel bør være en af de vigtigste målsætninger for sundhedsvæsenet, så pålidelig information om behandlings effekt er samlet og let tilgængelig. Den danske sundhedsstyrelses initiativ til nationale kliniske retningslinjer, der er baseret på systematiske gennemgange og standardiserede kvalitetsvurderinger af den videnskabelige litteratur, er et vigtigt skridt i denne retning. Det kan man læse om her: www.sst.dk/da/nkr/om-nkr. Man kan også se Sundhedsstyrelsens anbefalinger om behandlinger af en lang række sygdomme baseret på disse gennemgange.

3. Vær åben om usikkerhed omkring behandlingseffekter

Det kan være vanskeligt for sundhedspersonalet at sige, at der hersker usikkerhed om behandlingsmetoderne, og det kan være vanskeligt

for patienterne at acceptere det og forholde sig til det. Hvis patienten ikke informeres om usikkerheden i dokumentationen omkring behandlingen, risikerer vedkommende imidlertid at få en følelse af falsk tryghed. Hvis sundhedspersonalet og patienterne skal kunne samarbejde om at vurdere behandlingseffekter, må begge parter erkende, at utilstrækkeligt testede behandlinger kan gøre betydelig skade. Der er brug for større viden om, hvilke forskningsmetoder der kan bruges til at skabe pålidelig evidens. Og vi har brug for at finde de bedste strategier til at få det til at lykkes.

4. Find og prioriter forskningsspørgsmål, som patienter og sundhedspersonale synes er vigtige

De, der finansierer forskning, og de, der udfører den, har hovedsagelig fokus på grundforskning, som først kan komme patienterne til gavn langt ude i fremtiden, og på forskning, der gavner lægemiddelindustriens økonomiske interesser (herhjemme udtrykt af tidligere forskningsminister Helge Sander som mantraet „fra forskning til faktura“). Såkaldt målrettet forskning i spørgsmål, som ingen tjener penge på, men som ikke desto mindre er af betydning for patienterne, må kæmpe om de knappe ressourcer, selv når den har bred offentlig opbakning. Vi skal gøre mere for at finde ud af, hvilke spørgsmål patienter og sundhedspersonale stiller om behandlingsmetoder, og sikre, at de, der finansierer forskningen, tager hensyn til dette og prioriterer forsøg, som kan besvare dem.

5. Gør op med dobbeltmoralen omkring samtykke til behandlingsforsøg

Læger, der åbent erkender, at der er usikkerhed omkring virkningen af visse behandlinger, og som derfor vælger at gennemføre randomiserede forsøg, er underlagt strengere regler end deres ikkeforskende kolleger. Dette er ulogisk og urimeligt. Når der hersker usikkerhed omkring virkningen af en behandling, bør deltagelse i et randomiseret forsøg, og eventuelt i andre typer forskning, være normen. Vi bør sikre, at det at deltage i forskning ikke præsenteres som et risikabelt vovestykke – hvilket kan give et falsk indtryk af, at „standardpraksis“ er effektiv og sikker.

6. Håndter ineffektivitet i forskningsverdenen

Mange bliver forbløffede over at høre, at forskere ikke er pålagt at sammenfatte og vurdere den allerede foreliggende viden, når de skal søge om finansiering og etisk godkendelse af et nyt forskningsprojekt. Konsekvensen er, at man fortsætter med at gennemføre dårligt planlagt og rent ud sagt unødvendig forskning, hvilket er uacceptabelt både etisk og videnskabeligt set. Vi skal forsøge at få dem, der finansierer forskningen, og de videnskabsetiske komitéer til at sikre, at forskere ikke går i gang med ny forskning, uden at de henviser til systematiske oversigter over eksisterende relevant forskning. Rapportering af nye forskningsprojekter bør starte med en henvisning til systematiske oversigter, hvor det begrundes, hvorfor yderligere forskning er nødvendig, og bør afsluttes med at vise, hvordan de nye resultater påvirker den samlede evidens.

7. Indfør publiceringsregler, som mindsker risikoen for skævvridning

For at få bugt med skævvridning i publicering af forskningsresultater er der brug for regler omkring både starten og afslutningen af et studie. Når man påbegynder et studie, bør man registrere det, og forskningsprotokollen bør gøres offentligt tilgængelig. Ved afslutningen bør samtlige resultater publiceres, og rådata gøres tilgængelige for kritiske gennemgange og videre analyser af uafhængige forskere.

8. Kræv åbenhed om kommercielle bindinger og andre interessekonflikter

Der findes tungtvejende evidens for, at økonomiske interesser og andre særinteresser sommetider går forud for patienternes behov, når man planlægger, gennemfører, analyserer, tolker og anvender forskning. Dette undergraver den tillid, der kræves, for at forskningen skal komme patienterne mest muligt til gavn. Alle involverede parter, fra virksomheder til patientforeninger, bør pålægges at være åbne om eventuelle interesser, de måtte have ud over patienternes bedste.

Er det industriens eller patienternes interesser, der er vigtigst for Lægemiddelstyrelsen?

„Det bliver en mand med en stærk international profil og et indgående kendskab til lægemiddelindustrien, som stiller sig i spidsen for den ny-oprettede lægemiddelstyrelse.

‘Han er en stærk faglig kapacitet og vil med sin handlekraft og indsigt kunne skabe en ny lægemiddelstyrelse, der kan understøtte den danske lægemiddel- og medicoindustri arbejde bedst muligt og samtidig holde et vågent øje med virksomhederne,’ siger sundheds- og ældreminister Sophie Løhde [nu (2018) minister for Offentlig Innovation, red.].

‘Vi skal styrke samspillet med sektoren, fx ved at få nedbragt sagsbehandlingstiderne og ved at etablere et højere niveau for *scientific advice*, det vil sige rådgivning af virksomheder i forbindelse med afprøvning og godkendelse af lægemidler. Jeg glæder mig også til at skulle lede en myndighed, som er borgernes garant for, at der er effektive og sikre lægemidler til rådighed’.

Han har i over 15 år arbejdet intensivt med lægemidler og har bestrebet flere lederstillinger i internationale biofarmaceutiske selskaber (Ferring Pharmaceuticals, UCB Pharma, Grünenthal GmbH). Senest har han været en del af direktionen i den globale CRO (Contract Research Organisation) PAREXEL, der bl.a. udfører klinisk forskning for farmaceutiske og bioteknologiske virksomheder.“

Lægemiddelstyrelsen. Ny direktør for Lægemiddelstyrelsen. 11. januar 2016.
<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2016/ny-direktoer-for-laegemiddelstyrelsen/>

Lægemiddelstyrelse eller erhvervsfremmestyrelse?

„Lægemiddelstyrelsen genopstår efter pres fra medicinalindustrien. Målet er hurtigere godkendelse af medicin, større stemme i det europæiske samarbejde og en stærk industri i Danmark.

Den stærke danske medicinalindustri har brug for en stærk, selvstændig, offentlig styrelse, som kan sørge for, at det vigtige lægemiddelområde opprioriteres.

[...]

‘Vi vil gerne understøtte en stærk dansk lægemiddelindustri, som tegner sig for en meget betydelig andel af hele den danske eksport. En selvstændig styrelse skal både kunne kontrollere medicinalvirksomhederne og give dem kompetent faglig rådgivning. Det er der brug for, så Danmark også i fremtiden kan være langt fremme på lægemiddelområdet,’ siger Sophie Løhde.

[...]

En del af kritikken er gået på, at lægemiddelområdet er blevet nedprioriteret i Sundhedsstyrelsen, og at ledelsen var mere optaget af specialeplanlægning på sygehusene, faglige retningslinjer og lignende end af lægemidler.

Tilsvarende har Danmark i de seneste år tabt terræn i det internationale samarbejde, der har markant indflydelse på industriens vilkår.

Det fik i foråret Lægemiddelindustrien til i Berlingske Business at gå ud med en benhård kritik af forholdene og med store virksomheder som Novo Nordisk og Lundbeck i spidsen kræve en ny offentlig struktur på området.

[...]

Det er koncernchef Ida Sofie Jensen fra Lægemiddelindustriforeningen, Lif, enig i. Hun har været industriens bannerfører for kravet om en ny, stærk lægemiddelstyrelse.

[...]

‘Vi så selvfølgelig gerne, at vi fik en ny fælles styrelse, sådan som man har inden for skibsfart og f.eks. byggeriet, men først og fremmest synes vi, at det er utrolig vigtigt, at ministeren har anerkendt behovet for en selvstændig Lægemiddelstyrelse. Så tager vi en fælles lægemiddel- og erhvervsfremmestyrelse i næste omgang,’ siger Ida Sofie Jensen fra Lif.

Svansø VL, Pedersen PS. Ny sundhedsminister rydder op i udskældt styrelse.

Berlingske Business, 10. august 2015.

Der skal handling til – nu!

Der skulle have været gjort noget for længe siden. Hvis sundhedspersonale og patienter går sammen om dette, er de tiltag, vi foreslår, i allerhøjeste grad til at gennemføre. I, læsere, bør kræve forandring – nu!

Handlingsplan

Eksempler på, hvad du som patient kan gøre:

- Tænk over, hvilke spørgsmål om behandlingseffekter der er vigtige for dig.
- Vær opmærksom på tegn på usikkerhed, tag ordet, stil spørgsmål, kræв ærlige svar.
- Vær ikke bange for at spørge din læge om, hvilke behandlingsmetoder der findes, hvad der kan ske, hvis du vælger en bestemt behandling, OG hvad der kan ske, hvis du fravælger behandling.
- Når du overvejer mulige behandlinger, kan du finde hjælp til fælles beslutningstagning på www.ohri.ca/DecisionAid. Se også 'Yderligere kilder' bag i denne bog.
- Brug pålidelige kilder på nettet. Se kapitel 12 og 'Yderligere kilder' bag i denne bog.
- Vær skeptisk over for påstande i medierne om „gennembrud“ for nye behandlinger, og om hvordan tal bruges i medierne – især tal i overskrifter!
- Vær kritisk over for behandlingsmetoder, der kun bygger på meninger eller vage forhåbninger uden at være videnskabeligt underbyggede.
- Vær på vagt over for unødvendig „stempling“ med en diagnose og risikoen for overbehandling (se kapitel 2 og 4). Find ud af, om den pågældende sygdom anses for at have høj eller lav risiko for dig. Spørg om, hvad der vil ske, hvis der ikke gøres noget lige med det samme.
- Hvis du skal deltage i et behandlingsforsøg, så kontroller, (i) at forskningsprotokollen er registreret og er offentligt tilgængelig, (ii) at protokollen henviser til systematiske oversigter af eksisterende dokumentation, der viser, at forsøget er berettiget, og (iii) at du får en skriftlig bekræftelse på, at forsøgets fulde resultat vil blive publiceret og sendt til alle forsøgsdeltagere, der ønsker at modtage det.
- Vær positiv over for og parat til at samarbejde med læger, forskere, forskningsinstitutioner og andre, som prøver at fremme forskning i utilstrækkeligt belyste spørgsmål om behandlingseffekter, som du også synes er vigtige.
- Udbred viden om risikoen ved skævvreden forskning på grund af fejlkilder, tilfældighedernes spil og interessekonflikter, og forsøg at påvirke politikere og andre til at gøre mere for at få sat emnet kildekritik på skoleskemaet.

Kilder

Forord af Karsten Juhl Jørgensen

- 1 Clarke M, Clarke L, Clarke T. Yes Sir, no Sir, not much difference Sir. *J R Soc Med* 2007;100:571-2.

Indledning

- 1 Nolte E, McKee CM. *Does health care save lives? Avoidable mortality revisited*. London: Nuffield Trust, 2004.
- 2 Nolte E, McKee CM. Measuring the health of nations: updating an earlier analysis. *Health Affairs* 2008;27(1): 58-77.
- 3 Gigerenzer G. *Reckoning with risk*. London: Penguin Books, 2003. Citat af Franklin B. Brev til Jean Baptiste Le Roy, 13. november 1789. Writings, vol X.
- 4 Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, px.
- 5 Matthews A, Dowswell T, Haas DM et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007575.
- 6 Irwig L, Irwig J, Trevena L et al. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008. Ligger som pdf, der kan downloades gratis på: www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart_health_choices.php og på www.jameslindlibrary.org.
- 7 Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. Ligger som pdf, der kan downloades gratis på: www.jameslindlibrary.org.

Kapitel 1: Nyt – men er det bedre?

- 1 Vandenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. 2003. Kan downloades på: www.jameslindlibrary.org.
- 2 Stephens T, Brynner R. *Dark medicine: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Cambridge, Mass: Perseus Publishing, 2001.
- 3 Gøtzsche, PC. *Dødelig medicin og organiseret kriminalitet*. Peoples Press 2013.
- 4 Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194-5.
- 5 Krumholz HM, Ross JR, Presler AH et al. What have we learnt from Vioxx? *BMJ* 2007;334:120-3.
- 6 Merck & Co.'s udtalelser d. 7. december 2009 omkring Vioxx-sagen i Ontario, Canada, og d. 4. marts 2010 om Vioxx-dommen i Australien, ligger på www.merck.com.

- 7 Cohen D. Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ* 2010;341:c4848.
- 8 Lehman R, Yudkin JS, Krumholz HM. Licensing drugs for diabetes: surrogate end points are not enough, robust evidence of benefits and harms is needed. *BMJ* 2010;341:c4805.
- 8 Blackstone EH. Could it happen again? The Björk-Shiley convexo-concave heart valve story. *Circulation* 2005;111:2717-19.
- 9 Goldacre B. What the Tamiflu saga tells us about drug trials and big pharma. *The Guardian* 2014: <https://www.theguardian.com/business/2014/apr/10/tamiflu-saga-drug-trials-big-pharma>.
- 10 Hildebrandt S. Tamiflu er en tynd kop te. *Berlingske* 21. januar 2012: <https://www.b.dk/viden/tamiflu-er-en-tynd-kop-te>.
- 11 Jefferson T, Jones MA, Doshi P et al. Neuroaminidase inhibitors for treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.10.1002/14651858.CD008965.pub4.
- 12 Kmietowicz Z. WHO downgrades oseltamivir after reviewing evidence. *BMJ* 2017;357:2841
- 13 Wilson PM, Booth AM, Eastwood A et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
- 14 Timmins N. Drugs watchdog gets harsh treatment. *Financial Times*, 8 October 2005, p. 6.
- 15 Hawkes N. Wonder drug is „cure“ for cancer, say doctors. *The Times*, 20 October 2005.
- 16 Press MF, Sauter G, Bernstein L et al. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2005;11(18):6598-607.
- 17 NICE draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer (press release), 9 June 2006.
- 18 Cumming J, Mays N, Daubé J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ* 2010;340:1224-6.
- 19 NHS NICE Technology Appraisal TA34. Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. Issue date March 2002; review date April 2005.

Kapitel 2: Når forventede virkninger udebliver

- 1 Gilbert R, Salanti G, Harden M et al. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of clinicians' recommendations from 1940-2000. *International Journal of Epidemiology* 2005;34:74-87.
- 2 Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C-36C.
- 3 Chalmers I. In the dark. Drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. How else can we know the truth about their products? *New Scientist* 2004, 6 March, p. 19. Citing Moore T., *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- 4 Cowley AJ, Skene A, Stainer K et al. The effect of lorainide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.

- 5 Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. I: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989:3-38.
- 6 Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980;45:3008-11.
- 7 Office of Technology Assessment. *Identifying health technologies that work: searching for evidence*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.
- 8 Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149-53.
- 9 Anonym. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1-3. Citerer resultat fra Women's Health Initiatives randomized controlled trial (*JAMA* 2003;289:3243-53) og Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419-27).
- 10 Roberts H. Hormone replacement therapy comes full circle. *BMJ* 2007;335:219-20.
- 11 Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say good-night (editorial). *BMJ* 2003;327:1358-9.
- 12 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health Technology Assessment*, 2000;4(37):1-191.
- 13 Takwale A, Tan E, Agarwal S et al. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003;327:1385-7.

Kapitel 3: Mere er ikke nødvendigvis bedre

- 1 Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life* 31 October 1955, pp. 128-32.
- 2 Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *BMJ* 1999;319:568-71.
- 3 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1227-32.
- 4 Baum M. *Breast beating: a personal odyssey in the quest for an understanding of breast cancer, the meaning of life and other easy questions*. London: Anshan, 2010.
- 5 Japanese Breast Cancer Society. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan 1980-2003. *Breast Cancer* 2005;12(1).
- 6 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681-92.
- 7 Clinical Trial Service Units website: www.ctsu.ox.ac.uk.
- 8 The Cochrane Collaborations website: www.cochrane.org.
- 9 Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report* 2 October 1999.
- 10 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003139.

- 11 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142.
- 12 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1659-72.
- 13 Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1673-84.
- 14 Francis A, Thomas J, Fallowfield L et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. *Eur J Cancer* 2015;51:2296-303.
- 15 Youngworth LM, Boughhey JC, Hwang ES. Surgery versus monitoring and endocrine therapy for low-risk DCIS: The COMET Trial. *Bull Am Coll Surg.* 2017;102:62-3.
- 16 Carlson GW, Woods WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011;305:606-7.

Kapitel 4: Tidligere er ikke nødvendigvis bedre

- 1 Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, rev. repr., 2009.
- 2 Sense About Science. *Making sense of screening*. London: Sense About Science, 2009. Kan downloades fra www.senseaboutscience.org.
- 3 Goodman MT, Gurney JG, Smith MA et al. Sympathetic nervous system tumors. I: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG et al (eds). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No.99- 4649. Bethesda, MD, 1999.
- 4 Mullassery D, Dominici C, Jesudason EC et al. Neuroblastoma: contemporary management. *Archives of Disease in Childhood – Education and Practice* 2009;94:177-85.
- 5 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
- 6 Raffle A, Gray M op. cit., pp. 89-92.
- 7 Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023-1075.
- 8 Welch HG. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why*. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004, p. 77.
- 9 Krogsbøll LT, Larsen CG, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10. Art. No.: CD009009. DOI: 10.1002/14651858.CD009009.pub2

- 10 Raffle AE, Gray M. Screening: evidence and practise. *Oxford University Press*, Oxford 2007.
- 11 Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2, Art. No.: CD002945.
- 12 Johansson M, Zahl PH, Siersma V, Jørgensen KJ, Marklund B, Brodersen J. Benefits and harms of screening men for abdominal aortic aneurysm in Sweden: a registry-based cohort study. *Lancet* 2018;391:2441-7
- 13 Welch HG. Screening mammography – a long run for a short slide? *New England Journal of Medicine* 2010; 363:1276-8.
- 14 Heath I. It is not wrong to say no. Why are women told only the benefits of breast screening and none of the possible harms? *BMJ* 2009; 338:1534.
- 15 Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study. *BMJ* 2004; 328:148-51.
- 16 Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Content of invitations for publicly funded screening mammography. *BMJ* 2006; 338:538-541.
- 17 Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub5.
- 18 Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. (No change, Update, Issue 3, July 2008).
- 19 McPherson K. Should we screen for breast cancer? *BMJ* 2010;340:c3106.
- 20 Cancer Research UK. Prostatakræft, Storbritannien. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence>.
- 21 Barrett A, Jørgensen KJ, Autier P. Reform of the national screening mammography programme in France. *JAMA Int Med* 2018;178:177-8.
- 22 Chapman S, Barratt A, Stockler M. *Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010. Pdf kan downloades på: <http://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/6835/3/Let-sleeping-dogs-lie.pdf>.
- 23 Holmström B, Johansson M, Bergh A et al. Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009;339:b3537.
- 24 Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004720. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.
- 25 Stark JR, Mucci L, Rothman KJ et al. Prostate cancer screening: the controversy continues. *BMJ* 2009;339:b3601.
- 26 National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine* 2011;365:395-409.
- 27 Moynihan R. Beware the fortune tellers peddling genetic tests. *BMJ* 2010;341:c7233.
- 28 Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807-9.
- 29 Bearbejdet fra Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organization, 1968.

- 30 COMARE 12th Report: The impact of personally initiated X-ray computed tomography scanning for the health assessment of asymptomatic individuals. Pressemeldelse, 19. december 2007. <https://www.gov.uk/government/groups/committee-on-medical-aspects-of-radiation-in-the-environment-comare>
- 31 Department of Health. Better protection for patients having 'MOT' scans: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleasesarchive/DH_115243.
- 32 Food and Drug Administration. Radiation-emitting products: Computed tomography and full-body CT scans – what you need to know: www.fda.gov/radiation-emittingProducts.

Kapitel 5: Hvordan håndteres usikkerhed om behandlingseffekter?

- 1 Cabello JB, Burls A, Emparanza JI et al. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art No.: CD007160.
- 2 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51.
- 3 Goh CL. Flashlamp-pumped pulsed dye laser (585nm) for the treatment of portwine stains: a study of treatment outcome in 94 Asian patients in Singapore. *Singapore Medical Journal* 2000;41:24-28.
- 4 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1031-7.
- 5 Goldman J for the British Committee for Standards in Haematology. *Recommendations for the management of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukaemia*. London: BSH, 2007.
- 6 Purohit N, Ray S, Wilson T et al. The parent's kiss: an effective way to remove paediatric nasal foreign bodies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2008;90:420-2.
- 7 Sanghavi DM. How should we tell the stories of our medical miracles? *Lancet* 2010;375:2068-9.
- 8 Léauté-Labrèze C, Dumas la Roque E, Hubische T et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2649-51.
- 9 Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM et al. Re-darkening of portwine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1235-40.
- 10 Waner M. Recent developments in lasers and the treatment of birthmarks. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:372-4.
- 11 Anti-Thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Clinical Trial Service Unit website: www.ctsu.ox.ac.uk/projects/att.
- 12 Lin CWC, Moseley AM, Refshauge KM. Rehabilitation for ankle fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD005595.
- 13 Lindley RI. Personal communication, 2005.
- 14 Wardlaw JM, Murray V, Berge E et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000213.

- 15 Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al; for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2007;357:1893-902.
- 16 Caffeine citrate (Comment) in *Neonatal Formulary* 5. Tilgængelig på: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/comment/caffeine1.pdf.
- 17 Kenyon S, Pike K, Jones DR et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310-18.
- 18 Kenyon S, Pike K, Jones DR et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319-27.
- 19 Erythromycin (Comment) in *Neonatal Formulary* 5. Tilgængelig på: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf.
- 20 Francis A, Thomas J, Fallowfield L et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. *Eur J Cancer* 2015;51:2296-303.
- 21 Youngworth LM, Boughey JC, Hwang ES. Surgery versus monitoring and endocrine therapy for low-risk DCIS: The COMET Trial. *Bull Am Coll Surg* 2017;102:62-3.
- 22 Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
- 23 General Medical Council. *Good Medical Practice*. London: GMC, 2006, p. 13.
- 24 Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.
- 25 Pritchard-Jones K, Dixon-Woods M, Naafs-Wilstra M et al. Improving recruitment to clinical trials for cancer in childhood. *Lancet Oncology* 2008;9:392-9.
- 26 Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equator-network.org.
- 27 Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39-52.

Kapitel 6: Fair test af behandlinger

- 1 Hopkins WA. Patulin in the common cold. IV. Biological properties: extended trial in the common cold. *Lancet* 1943;ii:631-5.
- 2 Sanders TAB, Woolfe R, Rantzen E. Controlled evaluation of slimming diets: use of television for recruitment. *Lancet* 1990;336:918-20.
- 3 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334: 349-51.
- 4 Pocock SJ. Randomised clinical trials. *BMJ* 1977;1:1661.
- 5 Balfour TG Citeret i West C. (1854). *Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood*. London: Longman, Brown, Green and Longmans, p. 600.
- 6 King G, Gakidou E, Imai K et al. Public policy for the poor? A randomised assessment of the Mexican universal health insurance programme. *Lancet* 2009;373:1447-54.
- 7 Peto J, Eden OB, Lilleyman J et al. Improvement in treatments for children with acute lymphoblastic leukaemia: The Medical Research Council UKALL Trials, 1972-84. *Lancet* 1986;i:408-11.

- 8 Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK et al. The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16-20.
- 9 Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine* 2002;347:81-8.
- 10 Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982;284:249-54.
- 11 McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC. et al on behalf of the Yellow Card Collaborative. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of Yellow Card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Safety* 2010;33:775-88.
- 12 Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Archiv für Klinische Chirurgie*, 1883;29:254-337.
- 13 Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA et al. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic regimens. *Pediatrics* 1956;18:614-25.
- 14 Zhang J, Ding E, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006;296:1619-21.
- 15 Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA* 2008;300:2417-9.
- 16 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
- 17 Hawton K, Witt KG, Taylor Salisbury TL, Arensman E, Gunnell D, Hazell P, Townsend E, van Heeringen K. Psychosocial interventions for self-harm in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5: CD012189.
- 18 Gøtzsche PC, Gøtzsche PK. Cognitive behavioural therapy halves the risk of repeated suicide attempts: systematic review. *J R Soc Med* 2017;110:404-10.

Kapitel 7: Tag hensyn til tilfældighedernes spil

- 1 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- 2 CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.
- 3 CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
- 4 Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, et al and the NeOProM Collaborative Group. NeOProM: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatrics* 2011; 11:6.

Kapitel 8: Vurdering af al relevant og pålidelig dokumentation

- 1 ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS- 2. *Lancet* 1988;332:349-60.
- 2 Reynolds LA, Tansey EM, eds. *Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth*. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.
- 3 Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. James Lind Library, 2010 (www.jameslindlibrary.org).
- 4 Cowley AJ, Skene A, Stainer K et al. The effect of lorainide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
- 5 Moore T. *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- 6 Stjernsward J. Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. *Lancet* 1974;ii:1285-6.
- 7 Stjernsward J. Meta-analysis as a manifestation of 'bondförnuft' ('peasant sense'). JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation, 2009 (www.jameslindlibrary.org).
- 8 Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold „HRT“. *PLoS Medicine*, 2010;7(9):e1000335.
- 9 Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, Abi-Jaoude E. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015;351:h4320.
- 10 Spielmans GI, Biehn TL, Sawrey DL. A case study of salami slicing: pooled analysis of duloxetine for depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010;79:97-106.
- 11 Antman EM, Lau J, Kupelnick B et al. A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992;268:240-8.
- 12 Lundh A, Gøtzsche PC. Sponsoring of medical textbooks by drug and device companies. *Canadian Medical Education Journal* 2010;1:e10-7.
- 13 Natanson C, Kern SJ, Lurie P et al. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008;299(19):2304-12.
- 14 Chalmers I. TGN1412 and The Lancet's solicitation of reports of phase 1 trials. *Lancet* 2006;368:2206-7.
- 15 Jack A. Call to release human drug trial data. *Financial Times* 8 August 2006.
- 16 Kenter MJH, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet*, 2006;368:1387-91.
- 17 McLellan F. 1966 and all that – when is a literature search done? *Lancet* 2001;358:646.
- 18 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928.
- 19 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M et al. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.

- 20 O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Annals of Neurology*, 2006;59:467-77.
- 21 CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.

Kapitel 9: Regulering af kliniske forsøg: en hjælp eller en hindring?

- 1 Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *New England Journal of Medicine* 2011;10.1056/NEJMs1106942.NEJM.org.
- 2 Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. I: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books, 2001, pp. 266-75.
- 3 Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V et al. Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:650-6.
- 4 Chalmers I. Regulation of therapeutic research is compromising the interests of patients. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007;21:395-404.
- 5 Roberts I, Prieto-Marino D, Shakur H et al. Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 2011;377:1071-2.

Kapitel 10: Forskning – god, dårlig og unødvendig

- 1 Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equator-network.org.
- 2 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379- 87.
- 3 Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.
- 4 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
- 5 Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025.
- 6 Global Report. UNAIDS report on the Global AIDS epidemic 2010: www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm.
- 7 Grimwade K, Swingle G. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108.
- 8 Chintu C, Bhat GJ, Walker AS et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1865-71.
- 9 MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. London: MRC, 19 November 2004.
- 10 World Health Organization and UNICEF. *Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up*. WHO and UNICEF, 2009.

- 11 Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696-7.
- 12 Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.
- 13 Gøtzsche PC. *Deadly psychiatry and organised denial*. Copenhagen: People's Press, 2015.
- 14 Whitaker R. *Anatomy of an Epidemic*. New York: Broadway Paperbacks, 2010.
- 15 Howell CJ, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with non-epidural forms of pain relief during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992;1:93-110.
- 16 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art No.: CD001928.
- 17 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM et al. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
- 18 Fergusson D, Glass KC, Hutton B et al. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: using clinical equipoise to stop the bleeding. *Clinical Trials* 2005;2:218-32.
- 19 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037-40.
- 20 Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
- 21 Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease – a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001;2:80-2.
- 22 Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L et al. A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273-9.
- 23 Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H et al. Research priorities in mental health, Part 2: an evaluation of the current research effort against stakeholders' priorities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;36:327-39.
- 24 Oliver S, Gray J. *A bibliography of research reports about patients', clinicians' and researchers' priorities for new research*. London: James Lind Alliance, December 2006.
- 25 Chalmers I. Current controlled trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1:3-8.
- 26 Gøtzsche PC. *Deadly medicines and organised crime: How big pharma has corrupted health care*. London: Radcliffe Publishing, 2013.
- 27 Angell M. *The truth about the drug companies*. 2005, Random House, New York.
- 28 Editorial. Safeguarding participants in controlled trials. *Lancet* 2000;355: 1455-63.
- 29 Fugh-Berman A. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold „HRT“. *PLoS Medicine* 2010;7(9):e10000335.

- 30 Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, et al. *Ghost authorship in industry-initiated randomised trials*. PLoS Med 2007;4(1): e19.
- 31 Heimans L, van Hylckama V, Dekker FW. Are claims of advertisements in medical journals supported by RCTs? *Netherlands Journal of Medicine* 2010;68:46-9.
- 32 Lexchin J, Bero LA, Djulbeovic B et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*, 2003;326:1167-76.
- 33 <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/om/maal-og-opgaver/habilitet/ledere/~media/806D365FBFC844ECAF15DE13A5EE569D.ashx>.
- 34 Gøtzsche PC. *Dødelig medicin og organiseret kriminalitet: Hvordan medicinalindustrien har korrumpet sundhedsvæsenet*. People's Press, København 2013.
- 32 Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;355:1574.
- 33 Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516-8.
- 34 Grant J, Green L, Mason B. *From bench to bedside: Comroe and Dripps revisited*. HERG Research Report No. 30. Uxbridge, Middlesex: Brunel University Health Economics Research Group, 2003.
- 35 Pound P, Ebrahim S, Sandercock P et al. Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ* 2004;328:514-7.
- 36 Weatherall D. The quiet art revisited. *Lancet* 2011;377:1912-13.
- 37 Pirmohamed M. Citeret i: Mayor S. Fitting the drug to the patient. *BMJ* 2007;334:452-3.
- 38 Editorial. The human genome at ten. *Nature* 2010;464:649-50.
- 39 Mackillop WJ, Palmer MJ, O'Sullivan B et al. Clinical trials in cancer: the role of surrogate patients in defining what constitutes an ethically acceptable clinical experiment. *British Journal of Cancer* 1989;59:388-95.
- 40 The Psoriasis Association: www.psoriasis-association.org.uk.
- 41 National Psoriasis Association. Statistics about psoriasis: National Psoriasis Association: www.psoriasis.org/
- 42 Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. I: Rawlins M, Littlejohns P, ed. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp. 53-6.

Kapitel 11: Relevant og god forskning er alles ansvar

- 1 Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R et al. Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment Report* 2004;8(15).
- 2 NIHR Guy's and St. Thomas' and King's College London's Biomedical Research Centre. *Involving users in the research process: a 'how to' guide for researchers*. Version 1, April 2010. Tilgængelig på: <http://www.guysandstthomasbrc.nihr.ac.uk/>
- 3 Cartwright J, Crowe S. *Patient and public involvement toolkit*. London: Wiley-Blackwell and BMJI Books, 2011.
- 4 European Science Foundation/EMRC. *Implementation of medical research in clinical practice – a growing challenge*. Strasbourg: ESF, 2011.

- 5 Hanley B, Truesdale A, King A et al. Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *BMJ* 2001;322:519-23.
- 6 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
- 7 Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Tilgængelig på: www.invo.org.uk.
- 8 Petit-Zeman S, Firkins L, Scadding JW. The James Lind Alliance: tackling research mismatches. *Lancet* 2010;376:667-9.
- 9 Patient Partner Project. An EU programme 'Identifying the needs for patients partnering in clinical research': www.patientpartner-europe.eu.
- 10 Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of 'patients' in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6:189-97.
- 11 Dixon-Woods M, Agarwal S, Young B et al. Integrative approaches to qualitative and quantitative evidence. NHS Health Development Agency, 2004.
- 12 Kushner R. *Breast cancer: a personal history and an investigative report*. New York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.
- 13 Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York: Oxford University Press, 2003.
- 14 Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *BMJ* 1992;305:699-701.
- 15 Thornton H. The patient's role in research. [Paper given at The Lancet 'Challenge of Breast Cancer' Conference, Brugge, April 1994.] I: Health Committee Third Report. *Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices*. London: HMSO, July 1995, 112-4.
- 16 Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-81.
- 17 Perekhodoff K, Alves TL. *Patient and consumer organisations at the European Medicines Agency: financial disclosure and transparency*. Amsterdam: Health Action International, 2010. Tilgængelig på: www.haiweb.org.
- 18 <https://www.dr.dk/tv/se/smerter-til-salg-min-kamp-mod-pillerne>.
- 19 Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ* 2003;326:1208-10.
- 20 Consumers' Association. Who's injecting the cash? *Which?* 2003, april, pp. 24-25.
- 21 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ*, 2002;325:415-7.
- 22 Donovan J, Mills N, Smith M et al. for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.
- 23 Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M. et al., for the ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *NEJM* 2016;375:1415-24.

Kapitel 12: Hvordan får vi så et bedre sundhedsvæsen?

- 1 Edwards A, Elwyn G, Atwell C et al. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.
- 2 Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. London: Department of Health Publications, april 2004. Tilgængelig på: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.
- 3 Jørgensen KJ. Problematisk tysk regional kemoterapi. Dagens Medicin 7. november 2014.
- 4 Davis C, Naci H, Garpinar E et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 2017;359:j4530.
- 5 Bearbejdet fra Marshall T. Prevention of cardiovascular disease. Risk and benefit calculator. Tilgængelig på: www.haps.bham.ac.uk/publichealth/cardiovascular/index.shtml.
- 6 Evans I, Thornton H. Transparency in numbers: the dangers of statistical illiteracy. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2009;102:354-6.
- 7 Herbert RD, de Noronha M, Kamper SJ. Stretching to prevent or reduce muscle soreness after exercise. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD004577.
- 8 Irwig J, Irwig J, Trevena L et al. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008.
- 9 Hawton K, Witt KG, Taylor Salisbury TL et al. Psychosocial interventions for self-harm in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5: CD012189.
- 10 Gøtzsche PC, Gøtzsche PK. *Cognitive behavioural therapy halves the risk of repeated suicide attempts: systematic review*. *J R Soc Med* 2017;110:404-10.
- 11 Gøtzsche PC. Overlevelse i en overmedicineret verden. Find selv evidensen. København: People's Press, 2018.
- 12 Salzburg Global Seminar website: www.salzburgglobal.org.
- 13 Salzburg statement on shared decision making: Salzburg Global Seminar. *BMJ* 2011;342:d1745. Tilgængelig på: www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full.

Kapitel 13: At forske af de rigtige grunde – plan for en bedre fremtid

- 1 Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-89.
- 2 Roberts I, Yates D, Sandercock P et al.; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321-8.

- 3 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.
- 4 Finfer S, Bellomo R, Bryce N et al. (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247-56.
- 5 Edwards A, Elwyn G, Atwell C et al. *Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development*. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.
- 6 Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. London: Department of Health Publications, april 2004. Tilgængelig på: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332
- 7 Donovan J, Mills N, Smith M et al for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.
- 8 Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organization. James Lind Library, 2010 (www.jameslind-library.org).
- 9 Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT. et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
- 10 Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159-62.
- 11 Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472-4.
- 12 Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet* 2010;376:20-21.

Yderligere kilder

HER KAN DU FINDE INSPIRATION TIL YDERLIGERE LÆSNING OM BEHANDLINGSSTUDIER:

Websites:

Testing Treatments Interactive

www.testingtreatments.org – her kan du finde den gratis elektroniske udgave af den anden udgave af *Testing Treatments* på engelsk og dansk. På dette site ligger også oversættelser til andre sprog og andet materiale, og der vil løbende blive lagt mere op. Den første udgave af *Testing Treatments* er tilgængelig på sitet på arabisk, kinesisk, tysk, italiensk, polsk, spansk, tyrkisk, norsk, svensk, portugisisk, fransk, kroatisk.

James Lind Library

www.jameslindlibrary.org

Cochrane Collaboration

www.cochrane.org

NHS Choices

www.nhs.uk (skriv 'research' i søgefeltet)

UK Clinical Research Collaboration

www.ukcrc.org

Healthtalkonline

www.healthtalkonline.org

US National Cancer Institute

Viden om kliniske forsøg: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials>

Bøger:

- Ben Goldacre. *Bad science*. London: Harper Perennial, 2009.
- Bengt D Furberg, Curt D Furberg. *Evaluating clinical research: all that glitters is not gold*. 2nd edition. New York: Springer, 2007.
- Steven Woloshin, Lisa Schwartz, Gilbert Welch. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. Kan downloades gratis på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0050876/>
- Les Irwig, Judy Irwig, Lyndal Trevena, Melissa Sweet. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008. Kan downloades gratis på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63638/>
- Trish Greenhalgh. *How to read a paper: the basics of evidence-based medicine*. 4th edition. Oxford and London: Wiley-Blackwell and BMJ Books, 2010.
- H Gilbert Welch, Lisa M Schwartz, Steven Woloshin. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011.

HER KAN DU FINDE YDERLIGERE INFO OM, HVAD DER ER KENDT OM BEHANDLINGERS VIRKNING:

The Cochrane Library

www.thecochranelibrary.com

NHS Evidence

www.evidence.nhs.uk

Informed Health Online

www.informedhealthonline.org

PubMed Health

www.pubmed.gov/health

HER KAN DU FINDE YDERLIGERE INFO OM, HVAD DER IKKE ER KENDT OM BEHANDLINGERS VIRKNING:

UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (UK DUETs)

www.evidence.nhs.uk

HER KAN DU FINDE YDERLIGERE INFO OM AKTUEL FORSKNING I USIKKERHED OM BEHANDLINGERS VIRKNINGER:

WHO International Clinical Trials Registry Platform

www.who.int/trialsearch

US National Institutes of Health Clinical Trials Registry

www.clinicaltrials.gov

EU Clinical Trials Register

<https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Australian Cancer Trials

www.australiancancertrials.gov.au

HER KAN DU FINDE YDERLIGERE INFO OM, HVORDAN DU KAN BIDRAGE TIL AT ØGE RELEVANSEN OG KVALITETEN I FORSKNINGEN OM BEHANDLINGERS VIRKNING:

James Lind Alliance

www.lindalliance.org

National Institute for Health Research NIHR Health Technology Assessment

www.nchta.org

NIHR Clinical Research Network Coordinating Centre

www.crncc.nihr.ac.uk/ppi

Cochrane Consumer Network

www.consumers.cochrane.org

UK Clinical Research Network

www.ukcrn.org.uk

HER KAN DU FINDE YDERLIGERE INFO OM, HVORDAN DU KAN LÆRE AT VURDERE FORSKNING:

Critical Appraisal Skills Programme

www.casp-uk.net

Arrangerer workshops og andet for at hjælpe enkeltpersoner til at blive gode til at finde og forstå dokumentationen af forskning.

www.nordic.cochrane.org

Harding Center for Risk Literacy: <https://www.harding-center.mpg.de/en>

Understanding Evidence-based Healthcare: A Foundation for Action <http://us.cochrane.org/understanding-evidence-based-healthcare-foundation-action>

HER KAN DU FINDE YDERLIGERE INFO OM FÆLLES BESLUTNINGSTAGNING:

The Foundation for Informed Medical Decision Making

www.informedmedicaldecisions.org

Dartmouth-Hitchcock Medical Center:

Center for Shared Decision Making

http://patients.dartmouth-Hitchcock.org/shared_decision_making.html

Salzburg Statement

www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full www.salzburgglobal.org

HER KAN DU FINDE YDERLIGERE INFO OM SYSTEMATISKE OVERSIGTER OVER DYREFORSØG:

www.sabre.org.uk

www.camarades.info

Liste over hovedpunkter

1. Nyt – men er det bedre?	43
2. Når forventede virkninger udebliver	52
3. Mere er ikke nødvendigvis bedre	63
4. Tidligere er ikke nødvendigvis bedre	84
5. Hvordan håndteres usikkerhed om behandlingseffekter?	100
6. Retvisende behandlingsstudier	125
7. Tag hensyn til tilfældighedernes spil	132
8. Vurdering af al relevant og pålidelig dokumentation	146
9. Regulering af kliniske forsøg: en hjælp eller en hindring?	158
10. Forskning – god, dårlig og unødvendig	177
11. Relevant og god forskning er alles ansvar	191
 12. Hvordan får vi så et bedre sundhedsvæsen? Salzburg-erklæringen om fælles beslutningstagning	 209
 13. At forske af de rigtige grunde – en plan for en bedre fremtid Handlingsplan – Eksempler på, hvad du som patient kan gøre	 221

Indeks

A

abdominalt aortaaneurisme 70
Ablin, Richard 76
acetylsalicylsyre 53, 89
Action for Access 187
aids 161, 182
aktivister 181
aktiv overvågning 190
akut lungesvigt 165
akut lymfoblastær leukæmi 117
alternativ behandling 102
alternativ medicin 29
aneurisme 70
anonymiserede data 151
antibiotika 94
antipsykotika 162
antracyclin 42
Aorta 70
apnø 93
aprotinin 166
arvemassen 79
Atkins, Hedley 59

B

Balfour, Thomas Graham 110
behandlingseffekter 85
belladonna 110
betakaroten 204
bias 126, 136
bilirubin 124
blindet tildeling 112
blinding 118

blodpropper (trombose) 40
blodtransfusion 166
blødninger 35, 166
blødning i maven 89
Bogen om barnet 44
boragoolie 50
Bosk, Charles 99
brandsår 213
Britiske Selskab for Videnskabens
 Fremme, det 135
brystbevarende kirurgi 57
brystkræft 95, 181, 184
børneleukæmi 97

C

calciumantagonist 165
Celebra 138
cerebral parese 94, 132
Chalmers, Iain 89
Cipralext 156
Cipramil 168
citalopram (Cipramil) 168
citrusfrugter 107
Clement-Jones, Vicky 182
Cochrane-biblioteket 206
Cochrane Database of Systematic
 Reviews, The 205
Cochrane-samarbejdet 179
COMARE 83
Committee on Medical Aspects of
 Radiation in the Environment,
 The 83

Crile, George 57
CT-scanning 78
cyklofosamid 42

D

Dansk Brystcancer Cooperative Group 112
defekt gen 79
defibrillator 85
de store tals lov 127
diabetes 207
diabeteskomplikationer 207
diabetes mellitus 207
diabetisk koma 108
diazepam 91
diethylstilbøstrol (DES) 106, 124
DNA 175
dobbeltblinding 118
Duchennes muskeldystrofi 79
duktalt carcinoma in situ (DCIS) 62
dyreforsøg 144
dyre- og laboratorieforsøg 174
dyrisk magnetisme 118
dødfødsler 47
dødfødte børn 46

E

eklampsi 91, 160
EMA 38, 185
endarterektomi 160
epiduralblokade 164
etisk ansvar 209
EU-direktivet om kliniske forsøg 150
EU-Kommissionen 179
evidens 42, 167

F

faglige retningslinjer 150
falsk alarm 72
familiehistorik 79
fastebloodsukker 207
FDA 83
FDA (US Food and Drug Administration) 35
fejlbehæftede forsøg 48
fenyilalanin 70
fenyilketonuri (PKU), Føllings sygdom 70
fenytoin 91

Fibiger, Johannes 32
fibrom 48
Fisher, Bernhard 57
fokusgrupper 167, 189
folkesundheden 81
Food and Drug Administration (FDA) 173
forhøjet blodtryk 160
forskningsmetodik 181
forskningsprotokol 136, 143
forsnævring (stenose) af halspulsåren 159
forstadier til kræft 62
forsøgsprotokol 116
for tidlige (præterme) veer 94
for tidlig fødsel 94
for tidligt fødte (præmature) 93
for tidligt fødte (præmature) børn 132
frysning 86
fælles beslutningstagning 193
Føllings sygdom, fenyilketonuri (PKU) 70

G

gammalinolensyre (GLA) 50
genetiske forskning, den 175
gentest 79, 202
ghostwriter 139, 170
gigt 102, 124
gigtmedicin 138
glucosamin 51
godartede svulster (fibromer) 48
grupperandomisering 114
gruppesamtaler 181
grå stær 207
gulerodskuren 105

H

Halsted, William 56
HER2 41
Herceptin 41
herceptin 184
hexamethonium 144
Hill, Austin Bradford 133
Hill, Bradford 145
historiske kontrolgrupper 108
hiv 161, 182
hjerneblødning 89

hjerneskade 165
 hjerneskader hos nyfødte 124
 hjerteanfald 89
 hjerteanfald og slagtilfælde 47
 hjerte-kar-komplikationer 36
 hjerte-kar-sygdom 89
 hjertestarter 85
 hjulkroneolie 50
 hofteprotese 88
 hormonbehandling 110
 human albuminopløsning 213
 Huntingtons sygdom 79, 202
 hæmangiomer 87
 højt blodtryk, højt kolesteroltal og rygning 69

I

ibuprofen 35, 167
 iltniveau 132
 imatinib 86
 immunforsvar 161
 impotens 74
 informeret samtykke 153
 inkontinens 74
 insulin 86, 108
 intention to treat 115
 interferon 184, 187
 IQWiG 205
 irriterabel tyktarm 215

J

James Lind Alliance, The 179
 James Lind Library 101
 Jobling, Ray 175
 jordbærmærker 87

K

Karolinska Institutet (KI) 148
 kemoterapi 55, 95
 kemoterapi i høje doser 61
 KI 128
 kirurgi 95
 klinisk relevant 130
 klyngerandomisering 114
 knoglemarv 60
 knogleskørhed (osteoporose) 47
 Kocher, Theodor 123
 koffein 93
 kommercielle interesser 140

konfidensinterval (KI) 128
 konjugeret østrogen (Premarin) 49
 konsekvensanalyse 179
 kontrolinstanser 155
 kontrollerede forsøg 29
 krampeanfald 160
 kretinisme 123
 kronisk myeloid leukæmi 86
 kræft i skeden 106
 kumulativ 167
 kumulativ metaanalyse 142
 kunstige hofter 108
 Kushner, Rose 60, 181
 „kys barnet“-metode 87
 kæmpemarked 168

L

laserbehandling 86
 lead time bias 67
 length time bias 66
 leukæmi 86, 97
 Lind, James 30
 livmoder 48
 Lockwood, Knud 112
 lorcainid 139
 Ludvig 16 118
 lunge 108
 lungebetændelse 161
 lungeskade 144
 lymfeknuder 56
 Lægehåndbogen 206
 Lægemiddelindustriforeningen 156, 186
 Lægemiddelstyrelsen 120, 138, 156

M

magnesiumsulfat 160
 Magpie-forsøget 161
 mammografi 62
 mammografiscreening 71
 marketingbaseret medicin 139
 masseundersøgelser 80
 Mastectomy Association 182
 mavesår 35
 medikalisering 80
 meningitis 107
 Mesmer, Anton 118
 mesmerisme 118
 metastatisk brystkræft 41, 62

metaanalyse 132, 139
miljøet 79
misdannelser 124
mmol/l 207
morfin 108
multipel sklerose 184, 187
myksødem 123

N

naproxen 35
nedsat stofskifte (myksødem) 123
netdoktor.dk 206
neuroblastom 65, 68
neuroleptika (antipsykotika) 162
NHS Choices (www.nhs.uk) 205
NICE 41
nimodipin (en calciumantagonist) 165
Nobelforsamling 148
Nordiske Cochrane Center, Det 179, 206
Novo Nordisk 173
NovoSeven 173
NSAID 35, 167
nævus flammeus 86

O

„også mig“-præparater 168
omfattende „lokal“ operation 55
osteoporose 47
overbehandling 81
overdiagnosticering 181
overgangsalder 47, 48

P

paroxetin (Seroxat) 140
patientforening 181, 185
patientforeninger og bruger-
organisationer 185
Patienthåndbogen 205
patientregistre 40
permanent udvidede blodkar 86
perniciøs anæmi 86
Peto, Richard 60
PHARMAC 42
PKU-testen 70
placebo 104, 118, 130
placentainsufficiens 46
polypper i tyk- og endetarm 36
portvinsmærker 86

PR-bureauer 170
produktkontrol 40
propranolol 88
prostatakræft 72, 73
prostata specifikt antigen (PSA) 74
prostata svulster 74
proteiner i urinen 160
præterme veer 94
PSA 74
PSA-screening 75
psoriasis 176
psykoterapi 163
publikationsbias 138
PubMed Health (www.pubmed.gov/
health) 205

R

radikal kirurgi 57
radikal mastektomi 181
randomiserede forsøg 59, 71
randomiseret forsøg 62
randomiseret overkrydsningsforsøg
113
randomisering 111
rapportering af forskningsresultater
214
Rayleigh, lord 135
retrolental fibroplasi 34
rhabdomyolyse 120
rigtig dosering 53
risikoforhold 126
risikoratio 126
risikoreducerende tilgang 99
risikoreduktion 199
Roche, Ellen 144
rofecoxib (Vioxx) 124
rosuvastatin 120
rygmarvsbedøvelse (epidural-
blokade) 164

S

salamirapportering 141
saltvand 213
Salzburg-erklæringen om fælles
beslutningstagning 208
samarbejdskultur 181
sammenligning 107
screening 64
„seeding trials“ 169

sekventeringen af det humane
 genom 175
 signifikans 129
 signifikant 129
 sikkerhedsinterval 128
 sildenafil (Viagra) 106
 skamferende kirurgi 55
 skarlagensfeber 110
 skiftevis fordeling 111
 skizofreni 163
 skjoldbruskkirtlen 123
 skjult fordeling 111
 skræddersy 202
 skævvridning 137
 skørbug 107
 slagtilfælde 159
 slidgigt 108
 slidgigt i knæet 167
 smertelindring til fødende 164
 Sociologer 189
 spastisk lammelse 94
 Spock, Benjamin 44
 spontan abort 46
 spontan bedring 102
 spontan regression 66
 statistik 198
 stenose 159
 steroidpræparat 91
 steroidpræparater 87
 Steroidsalve 50
 „stille“ (subklinisk) infektion 94
 strålebehandling 58, 95, 190
 studieprotokol 150
 subklinisk infektion 94
 sulfametoxazol med trimethoprim 162
 sundhed.dk 205
 svangerskabsforgiftning 160
 svangerskabsforgiftning (eklampsi)
 91
 svovlsyre 107
 systematiske fejl (bias) 126
 systematiske litteraturgennemgange
 60
 systematiske oversigter 136
 systemisk sygdom 56

T

tardiv dyskinesi 162
 thalidomid 33, 108

thallasæmi 202
 tobak 103
 tramadol 172
 traneksamsyre 131
 trastuzumab 41
 traumatisk hjerneskade 91
 trimethoprim 162
 type 1-diabetes 37
 type 2-diabetes 37

U

ubehandlede naturlige forløb 102
 udposning på hovedpulsåren 70
 udsåningsforsøg 169
 ufrugtbarhed 124
 ultralydsundersøgelse 70
 UNAIDS 161
 underrapportering 137, 138
 UNICEF 162
 uregelmæssig hjerterytme (arytmi)
 45

V

vanddrivende (diuretiske) midler 53
 vente og se 190
 ventrikelflimmer 85
 Verdenslægeorganisationens Helsin-
 ki-deklaration 150
 Viagra 106
 videnskabsetiske komitéer 143, 149
 Vioxx 35, 124
 vuggedød 45

W

Weatherall, David 175
 Westgate, Betty 181
 WHO 38, 80, 162

Z

zidovudin 183

Ø

østrogenbehandling 49
 østrogenimplantat 49

Å

åreforkalkning 160

