

Om de 95%

Lægernes arbejde med diagnostik og behandling er baseret på gætværk. Det er kvalificeret gætværk, bevares. Men ikke mange ved, at kun et sted mellem 2 og 5 procent af patienterne bliver behandlet på baggrund af resultater fra forskning. Og de øvrige? De (vi) må bare håbe, lægen gætter rigtigt.

Præcist hvordan det går de 95 procent for hvem forskningsresultaterne ikke er gyldige, er emnet for min phd-afhandling. Begrebet hedder ekstern validitet, altså troværdigheden i virkelighed udenfor laboratoriet, og lyder mere vanskeligt, end det er. Ikke nok med det - man kan med ganske små midler faktisk gøre forskningen relevant for os allesammen.

Hvordan man ved om behandling virker

Behandlingen i det danske sundhedsvæsen er som udgangspunkt baseret på at der er en veldokumenteret effekt. Med andre ord er vores behandlinger testet på en gruppe af patienter, så vi er sikre på, de har den ønskede effekt og at det faktisk er behandlingen, som er årsag til at patienterne får det bedre.

Når man skal være helt sikker på at en behandling virker, er det vigtigt, at man kan isolere den effekt, man vil kigge på. Et udmærket billede herpå er et drivhus. Forestil dig tomatplanter, der vokser i et drivhus. Du skal finde ud af om din nye gødning er bedre end den, du plejer at bruge. Så deler du planterne op i to grupper. Den ene gruppe får den gamle gødning, den anden får den nye. Du kan styre mængden af vand, ligesom planterne er beskyttede mod blæst og du kan måle mængden af sol. Med andre ord har du mulighed for at isolere effekten af de to gødningstyper og kan måle det på tomathøsten. Farve, størrelse og smag på tomaterne fra hver gruppe af planter.

Det er præcist sådan man gør i sundhedsvæsenet, når man skal undersøge om en ny behandling virker. Finder en gruppe patienter, der har den relevante sygdom og deler dem op i to grupper, som følges nøje og hvor man sørger for, den eneste forskel mellem grupperne, er typen af medicin. Herefter er det let at måle hvor mange, der har fået det bedre. Og når behandlingerne er isolerede som den eneste forskel mellem grupperne, kan man være sikker på, man faktisk måler effekten af behandlingen.

Det er en metode, der er brugt siden 1700-tallet, hvor James Lind fandt at citrusfrugter afhjalp skørbug hos sejlere, og metoden er perfekt til at pege på den bedste behandling. Problemet er, at for at kunne isolere effekten af behandlingen, skal man sørge for at patienterne i de to grupper ligner hinanden. Et vigtigt element heri er at vælge patienter, som ikke fejler andet end den sygdom, man er interesseret i. Folk der fejler andre ting, er som tomatplanter i haven. Det er umuligt at styre vind, sol og vand, ligesom der kan være store forskelle i jordens næringsindhold, skadedyr mv. Hvis patienter har mere end een sygdom, kan man risikere at to medecintyper har effekt på hinanden, hvis man tager dem samtidig. Eller hvis patienterne har symptomer på sygdom, kan det enten skyldes at behandlingen ikke virker - eller det kan skyldes den anden sygdom.

Derfor giver det god mening at udvælge patienterne meget nøje, når man skal lave forskning til at undersøge effekten af behandlinger. Og patienterne må altså ikke fejle andet end sygdommen, man er interesseret i.

De uegnede

Det er altså vigtigt, når man skal undersøge om en behandling har en effekt, at man udvælger helt særlige patienter til forskningen. De må ikke fejle alt muligt andet, men der er andre ting, der kan have betydning for forskningen, end sygdomme. Eksempelvis vil man helst ikke eksperimentere for meget på børn. Og dermed heller ikke gravide eller ammende kvinder. I nogle tilfælde fravælges alle fertile kvinder. Eller bare alle kvinder. Det er heller ikke godt, hvis folk på andre måder vurderes til at have et skrøbeligt helbred - altså hvis de ryger, drikker, er overvægtige, undervægtige eller ældre.

I virkeligheden kan man sige, det øger sikkerheden for disse grupper, at de typisk ikke udvælges til eksperimenter. Problemet opstår, når forskningen er afsluttet.

Antag, man har fundet en ny medicin, som virker fint for patienter med sukkersyge/diabetes. Den er testet i et forskningsprojekt, og man er helt sikker på, den virker til at give et stabilt blodsukker, hvilket er målsætningen (på kortere sigt) med behandling af diabetes.

Behandlingen bliver godkendt og kan altså bruges af læger til behandlingen af patienter med diabetes.

Men den er kun testet på en lille gruppe patienter. En gruppe kendetegnet ved at de ikke fejler andet og i øvrigt ikke kan betragtes som havende skrøbeligt helbred (altså foruden deres diabetes, forstås). En gruppe, der svarer til 2-5 procent af alle dem, der har diabetes. Alle de andre er de "uegnede". Børn, gamle, fertile kvinder mfl. Og hvad ved vi egentligt på dette tidspunkt om, hvordan behandlingen virker for dem?

Tænk lige over det. Vi ved, medicinen virker for de udvalgte til forskningen (og dem der ligner de udvalgte). Men hvad med os andre? Hvad med de ca 95 procent, som ikke kunne indgå i studiet?

Det er her, gætværket kommer ind i billedet.

For ca 95 procent af de patienter, der kommer til lægen med deres diabetes er ikke sammenlignelige med dem, der kunne være forskningspatienter. Måske virker behandlingen ligeså godt for dem. Måske gør den ikke.

Den lille mængde forskning, der eksisterer på området fortæller os, at behandlingen faktisk ikke virker ligeså godt hos de uegnede, som hos forskningspatienterne. Hvor meget dårligere, medicinen virker, og hvad man skal gøre som læge, når man skal ordinere medicin - det ved vi næsten intet om.

Mit Ph.d.-projekt løfter en del af sløret

Mit Ph.d.-projekt bestod af tre delprojekter. Det første skulle kortlægge status - altså gennemgå hvad vi ved om problemet med ekstern validitet. Det næste undersøgte den eksterne validitet af en behandling, der var indført et par år tidligere. Det sidste handlede om forskellen mellem en retningslinje for diagnostik og praksis. Samlet set mundede det ud i nogle anbefalinger for, hvordan vi bør forholde os til forskning og ekstern validitet i fremtiden. I det følgende beskriver jeg mere grundigt de enkelte projekter, og afslutningsvis afslører jeg mine anbefalinger for fremtiden.

Status - hvad vi vidste før mit projekt

Jeg søgte i tre databaser og fandt en større mængde artikler. Efter en grundig sorteringsproces havde jeg 15 artikler tilbage. De handlede alle sammen om ekstern validitet og de præsenterede hver især mindst en tjekliste for de ting, man skal huske at tage højde for, hvis man skal kunne vurdere den eksterne validitet af andre forskningsprojekter. Samlet set indeholdt disse lister 38 forskellige punkter, som kunne være relevante. Den helt særlige udfordring i den eksisterende litteratur var, at ikke et eneste punkt faktisk var baseret på at forskning havde vist, det var et relevant punkt. De checklister, jeg fandt, var alle blevet til på baggrund af rundbordsdiskussioner mellem eksperter. Det kan absolut også være en fin måde, men det er lidt bemærkelsesværdigt indenfor et felt, hvor man netop beskæftiger sig med at andres forskning skal leve op til bestemte standarder for at være relevant.

Men så var der altså masser at arbejde videre med. Jeg ville gerne kunne dokumentere gennem min forskning, at nogle punkter var væsentlige, og det gjorde jeg i de to følgende projekter.

Ekstern validitet af behandling

Projektet om ekstern validitet af behandling undersøgte en helt bestemt behandling til folk der lider af KOL, kronisk obstruktiv lungelidelse. Disse patienter har altså kroniske problemer med lungerne som gør at de har vanskeligt ved at trække vejret. Og nogle gange får de en pludselig forværring i symptomerne, hvor de stort set ikke kan få luft og derfor må på sygehuset.

Mit projekt handler jo om, hvad der sker efter, en behandlingsform er etableret. Og på Odense Universitetshospital havde man et par år forinden indført en såkaldt KOL-kuffert til netop disse patienter. Kufferten bestod af en computer, som gav mulighed for at patienterne efter udskrivelse kunne foretage et dagligt videoopkald til sygehuset.

KOL-kufferten var indført på baggrund af et forskningsprojekt, hvor nogle patienter var udvalgte til at teste om det gik bedre med dem der fik kuffert med hjem i forhold til dem der ikke gjorde. I perioden hvor det forskningsprojekt blev gennemført kunne patienterne udelukkende få kufferten, hvis de indgik i projektet.

Mit projekt fulgte op og sammenlignede den samlede mængde af patienter med KOL i tre forskellige perioder: 1) før forskningsprojekt - her var der altså ingen kuffert, 2) under det andet forskningsprojekt - her kunne man kun få kuffert, hvis man var særligt udvalgt, og 3) efter forskningsprojektet, hvor kufferten kunne gives til hvem som helst, hvis man klinisk vurderede, det ville være til fordel for patienten.

Jeg fandt at kufferten ikke havde den effekt, man ønskede. Der var altså ikke væsentlig forskel i hvordan det gik patienterne hvadenten de fik kuffert eller ej. Samtidig viste jeg, man kan bruge data fra registreringssystemet på sygehuset til at følge op på om en behandling har den ønskede effekt, når den bredes ud til den samlede gruppe af patienter med en sygdom.

Forskellen mellem retningslinje og praksis i diagnostik

Det sidste projekt handlede om, hvorvidt sygehusene følger de kliniske retningslinjer, og hvad det betyder for effekten af de diagnostiske procedurer.

Her brugte jeg sundhedsdata fra landspatientregisteret (register over alle indlæggelser i Danmark) cancerregisteret (register over alle cancers i Danmark) og CPR-registeret (hvor der er information om, hvorvidt folk er i live og hvornår de evt. er døde).

De patienter, der indgik i studiet var dem, der havde CUP, cancer med ukendt primærtumor. Det er en særlig cancerform, hvor man ikke kan finde det sted, hvor canceren er startet. Når man ikke ved, hvilket væv en cancer stammer fra er det meget vanskeligt at give en effektiv behandling, og disse patienter har derfor en meget ringe overlevelse.

Retningslinjerne for at diagnosticere/udrede patienter med mistanke om CUP er velbeskrevne. Der er altså en klar strategi, som bør følges. For nogle af de ting, der skal gøres, f.eks. gennemgå patientens historik, er der en registrering og jeg kunne derfor ikke undersøge alt. Men for de punkter, hvor der er registrering, er der gode nyheder. Sygehusene i Danmark var gode til at få lavet de prøver, der er nødvendige. Desværre er det ikke en garanti for at man opsporer den primære tumor.

Ikke desto mindre viste jeg igen hvordan vi kan udnytte eksisterende data til at undersøge, hvor godt behandling (i dette tilfælde diagnostik) virker, når man bruger det på hele gruppen af syge. Samtidig tilførte jeg igen videnskabelig dokumentation for punkter på listen som jeg lavede i det første projekt.

Konklusioner

Samlet set har jeg vist, der er en række punkter identificerede som er relevante for ekstern validitet. Igennem mit projekt har jeg desuden vist med data, at nogle punkterne faktisk er relevante og ikke alene er udtryk for hvad nogle mennesker er blevet enige om.

Jeg har også vist, vi kan bruge eksisterende data til at få meget mere viden om, hvordan det går alle patienterne og ikke kun de 2-5 procent udvalgte til forskning.

Potentielt kan denne øvelse laves for alle behandlinger og dermed give lægerne meget mere information om, hvordan behandlinger vil virke for den enkelte. På den måde kan vi reducere mængden af gætværk og i stedet gøre beslutninger om behandling dokumenterede med forskning for alle.

Desuden kan man gøre den type forskning, jeg har lavet endnu mere relevant ved at gøre det obligatorisk at følge op på udvalgte aspekter når en ny behandling indføres.

I dag bruges en del tid på registrering i sundhedsvæsenet. Jo mere automatiseret den proces kan gøres, desto mere kan vi registrere og således informere fremtidens registerforskning endnu bedre.