

Dilemmaer og handlingstvung i møte mellom etablert og ny behandling der begge er svakt dokumentert



Bjørn Hofmann



Institutt for helsevitenskap, NTNU, Gjøvik
Senter for medisinsk etikk, HELSAM, UiO

Utfordring 1

- Etablert behandling trenger ikke å være godt dokumentert.
- Undersøkelser og behandlinger kan fortsette selv om det finnes evidens for at de ikke er effektive (kneoperasjoner) eller at de er skadelige (Fischer & Welch 1999).

Utfordring 2

- Noen metoder har vært så lenge i bruk at det er vanskelig å teste dem.
 - “Uetisk intervensjonsarm”.
 - Problem: *petitio principii*
- Eksempel: “Dødslotteriet” Ullevål 2003-7



Utfordring 3

- Evidenstradisjoner
- Evidenskrav
 - Studietyper (RCT)
 - Nivå: SR, Meta-analyser
- Kunnskapsfeil

Evidenskrav

- Eksempel: Baroreflexstimulator
- Forskjell i inkluderte studier
- Forskjell i tolkningen av resultatene
- “Both the submitter and we have evaluated the same main trials and extracted the same main evidence from these. **The reason for our disagreement lays in the analyses and the evaluation of the evidence.** The submitter chose to conclude (claim) from a pooled analysis based on evidence from trials with no control group, and not from available evidence with relative effect estimates from the randomized controlled part of the Rheos pivotal trial. The use of the evidence from the pooled analysis from trials with no control group, results in an overestimate of the efficacy evidence, with a following positive impact on the cost- effectiveness analysis.”

<https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Baroreflex%20MV%202017.pdf>

Essay

Why Most Published Research Findings Are False

John P.A. Ioannidis

“Most Research Findings Are False for Most Research Designs and for Most Fields”

- “PPV exceeding 50% is quite difficult to get.”

Most research findings are not true because:

1. Bias
2. Repeated independent testing by different groups
 - With low power, low effect size, large number of tested relationships, financial interests

Ioannidis JPA (2005) Why most published research findings are false. PLoS Med 2(8): e124.

Scientific Rationality

The research findings are less likely to be true if:

1. The studies conducted in a scientific field are small.
 2. The effect sizes in a scientific field are small.
 3. The number of tested relationships is great and the selection of tested relationships is small.
 4. The flexibility in designs, definitions, outcomes, and analytical modes in a scientific field is great.
 5. The financial and other interests and prejudices in a scientific field are great.
 6. The hotter a scientific field (with more scientific teams involved).
- Ioannidis JPA (2005) Why most published research findings are false. PLoS Med 2(8): e124.

Utfordring 4

Eksperimentell og utprøvende behandling

«I spesielle tilfeller kan enkeltpasienter med sjeldne sykdomstilfeller få eksperimentell eller utprøvende behandling i utlandet selv om vilkårene i § 2 ikke er oppfylt.

I denne paragrafen menes med:

eksperimentell behandling: udokumentert behandling som ikke er ledd i kontrollerte undersøkelser, og hvor virkning, risiko og bivirkninger er ukjent eller ufullstendig klarlagt.

utprøvende behandling: behandling som utprøves som ledd i en vitenskapelig studie, men der kravene til fullverdig dokumentasjon i forhold til etablert behandling ennå ikke er tilfredsstillende.” (Prioriteringsforskriften §3)

Utfordring 4

Eksperimentell og utprøvende behandling

«Spesialisthelsetjenesten skal prioritere pasienter med rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten ut fra **alvorlighets- og hastegrad**. I prioriteringen av pasienter skal det legges vekt på **prognosetap** med hensyn til livslengde og livskvalitet dersom helsehjelpen utsettes.” (Prioriteringsforskriften §2a)

Utfordring 4

Eksperimentell og utprøvende behandling

«Rådet ser at disse definisjonene:

- Ikke tydelig synliggjør **overgangen mellom forskning og behandling**,
 - Ikke sikrer at ressursene i helsetjenesten i hovedsak brukes til **dokumentert behandling**,
 - Ikke sammenfaller med inndelingen av **faser i legemiddelutprøving**.
- Rådet ser videre at prioriteringsforskriften inneholder en **uhensiktsmessig ulikhet når det gjelder rett til ikke-etablert behandling i inn- og utland**.

Rådet ber om at Helsedirektoratet i arbeidet med å etablere et nytt **system for innføring av ny teknologi**, legger frem en ny sak for Rådet som tar ned disse forholdene.»

Prioriteringsrådet [Saksfremlegg 200409](#)

Utfordring 4

“Utprøvende behandling”

- NN «beskriver ikke et forskningsprosjekt, de presenterer en kasuistisk pasientserie med de ti første som ble behandlet med denne nye metoden ved Rikshospitalet i perioden 2007 – 09. Prosedyren var brukt ved utenlandske sentre mer enn 1 600 ganger før dette (1). Men det finnes ingen randomiserte studier med metoden. **Altså har alle andre «utprøvinger» foregått på samme måte som ved Rikshospitalet, nemlig ved at man satte i gang uten å gjennomføre en klinisk studie der man kunne sammenlikne den nye metoden med den etablerte (åpen kirurgi)**. Forfatterne forklarer at **fagmiljøet har betraktet innsetting av kunstig pulmonalklaff som et nytt klinisk tilbud, ikke som eksperimentell behandling**. Dermed mente de at **skriftlig samtykke fra pasientene eller godkjenning fra regional komité for medisinsk forskningsetikk (REK) ikke var nødvendig da denne behandlingen ble innført.**” (Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131:1275)

Utfordring 4

- “**Forskning** omfatter også **pilotstudier og utprøvende behandling** dersom utprøvingen har som formål å finne **ny kunnskap** om sykdom og helse. Dersom formålet med den utprøvende behandlingen primært er å gi **helsehjelp til en pasient**, vil lovens regler ikke komme til anvendelse.” (Helsedirektoratet 2012)

Utfordring 4

- Samtykke
 - Forskning: Form, Formål (Feilslutning), Risiko.
 - Behandling

Utfordring 5

- Er mini-metodevurdering en egnet metode for vurdering av ny teknologi?
- Problem:
 - Kritisk vurdering av egen tro/overbevisning.
 - “Kill your darlings”
- «Make no mistake about it: modern medicine is a religion. For all the complicated science, the bottom line is that either you believe in the science or you don't.” (Zuger NY Times, 2011)

Utfordring 6

- Polarisering
- Profesjonelle/faglige interesser
- Fagtradisjoner

Brief report

Conflict of interest disclosure and the polarisation of scientific communities

Thomas Ploug,¹ Søren Holm^{2,3,4}

¹Centre for Applied Ethics and Philosophy of Science, Aalborg University Copenhagen, København S, Denmark
²University of Manchester, Manchester, UK
³Centre for Medical Ethics, Faculty of Medicine, University of Oslo, Norway
⁴Department of Health Science and Technology, Aalborg University, Denmark

ABSTRACT
 In this article, we introduce and define the notion of polarised scientific communities. We show how polarisation may generate genuine conflicts of interest that require specific efforts to be identified and reported, and suggest a simple heuristic for the identification and reporting of the polarisation of research. We use examples from the debates about breast cancer screening and the prescription of statins to people at low risk of heart disease.

rate among those screened, the extent of overdiagnosis and the number of false positives.” This, at least in part, reflects underlying methodological disagreements over how to study the effects of cancer screening programmes, for example, the choice between cohort studies and randomised trials, and between different kinds of randomised trials.¹¹ On the other hand, the community is polarised as a result of differences in the advised policy on breast cancer screening partly independent of the scientific methods and findings.¹² Thus, even if disagreements over scientific methods

Utfordring 7

- Sterke interesser / påtrykk fra pasientorganisasjoner
- Behandlingstvang
- “Løsning”: Lage studier
 - Er designene gode nok?
 - Genererer de kunnskap? (*Ut aliquid fiat*)
 - Tilfredsstillt krav til forskning: Samtykke

Utfordring 8

- Sterk tro / sterke interesser
 - Basert på små studier med kort oppfølging
- Hi-tech-hype
- Mulighetenes imperativ
- Tradisjon: Faglig autonomi
- Sterke industri-interesser
 - Endovascular aneurysm sealing (SIHF)

Grunnproblem

- Avgjøre hva som er god kunnskap
- Valideringsforvitring
 - Fakta-konstruksjon (istedenfor fakta-avsløring)

De etiske utfordringene

- Likhet
 - Forfordeling av pasientgrupper
 - Forfordeling av fagmiljøer
- Rettferdighet:
 - Mer ressurser til visse pasientgrupper
 - Mer ressurser til visse fagmiljøer
- Velgjørenhet:
 - Får pasientene egentlig hjelp, eller holder vi dem for narr?
- Ikke-skade: Skader vi pasientene?
- Selvbestemmelse: Samtykke
- Profesjonsetikk: Hva er den profesjonelles rolle?