

## Ulf Persson

### A. Kommentarer och frågor till Peter Währborg

En oundviklig svaghet med medicinsk forskning är att den till så hög grad är beroende av så kallade studier som inte bara tar formen av hypotesprövningar utan även tycks vara undersökande för att upptäcka korrelationer. Som vi alla vet, och som även betonas i texten, är detta behäftat med uppenbara fällor. Jag skriver oundvikligen eftersom medicinsk vetenskap är tillämpad och vi har ett stort behov att få reda på fakta innan vi är beredda att, som i traditionell nyfikenhetsbaserad vetenskap, 'förstå' dessa. Vi tittar genast i facit. Förståelsen upplevs som en lyx. Ett typexempel: Vilket av följande födoämnen (en lista följer) är bra för kardiologisk hälsa. Man låter ett urval personer (ju större urval desto bättre) förtära dessa födoämnen och sedan undersöker man dem. Det är ofta så medicinska nyheter presenteras för allmänheten och de ofta mycket enkla att förstå. Den vetenskapliga kompetensen består förment i att kunna välja försökspersoner skickligt, avfärda felkällor, och kunna handskas med statistiken korrekt. Resultatet: Grön sparris är bäst för hjärtat, medan vit sparris är sämst. Rapporten kablats ut i pressen och folk blir som tokiga efter den gröna sparrisen, medan den vita eldas upp. Något senare kanske en ny studie visar att det är tvärtom, och folk suckar uppgivet att på vetenskapen kan man inte lita. Detta är något av en karikatyr men hur pass relevant är en sådan kritik? Med andra ord hur stor är förförståelsen inför en studie (i extrema fall är man ganska säkert på vad utslaget skall vara och man söker endast en bekräftelse.)?

Man kan även tala om medicinsk grundforskning. Ett uppenbart exempel på detta är ju anatomin och hur i stora drag människokroppen fungerar som exempelvis blodomloppet (Harvey, Descartes). Detta utgör mer av traditionell nyfikenhetsdriven vetenskap där förståelsen är viktig och som utgör den matris i vilken all medicinsk sakkunskap måste relateras till för att bli meningsfull. Sedan har vi den kliniska forskningen som är mer fokuserad på behandling av patienter. Det talas om att denna skall vila på beprövad erfarenhet och vetenskap. På tal om beprövad erfarenhet tänker man på de journaler som förs för varje patient. Utnyttjas dessa systematiskt i forskningen? Jag antar att biverkningar till läkemedel alltid rapporteras in, men i andra sammanhang? Fördelen med detta är att underlaget blir betydligt större än för en studie, nackdelen att den inte ges under så kontrollerade former (men å andra sidan eftersom sådana studier är retroaktiva undviker man många moraliska dilemman). Man kan via systematisk genomgång av sådan data finna många oväntade korrelationer, varav de flesta är meningslösa, men det kan dock ge nya uppslag till vad som kan närmare studeras även om den inte direkt behöver tillföra ny sakkunskap.

Uppdraget att ta fram vacciner, något som är synnerligen aktuellt i dessa tider, är något som uppenbarligen inte kan göras genom ett blint 'trial and error' utan måste vila på en ganska gedigen sakkunskap (medicinsk grundforskning) som man kan modifiera vid behov. Gäller detta även testningen, d.v.s. man kan förvänta sig en ganska hög tillförlitlighet av tester, även om de görs under tidspress och små urval av försökspersoner?

Hur mycket av medicinen kan datoriseras? Få privatpersoner kan tänka sig flyga en jumbojet, däremot anser alla att de har rätt att framföra ett bilfordon. När det gäller flyget har autopiloter utvecklats tidigt och i princip kan man i de flesta fall låta automatiken ta över från start till mål (även om man inte bör meddela passagerarna detta innan). Däremot har det varit betydligt mera omständligt att programmera självkörande bilar. Det är som om omdömet är

viktigare i bilkörning än i flygning, medan den senare kräver mycket mera teknologi i form av komplicerade uträkningar som snabbt skall utföras. När det gäller stridsflyg misstänker jag att piloterna inte klarar sig utan datorhjälp. Hur är det med utvecklingen med den kliniska praktiken (diagnoser och behandlingar) kommer detta mer och mer att likna (strids)flyget än den gamle provinsialläkarens Volvo? Det kan vara en beklaglig utveckling ur ett sentimentalt perspektiv, men sådana överväganden prioriteras inte av patienterna, även om dessa inte är helt likgiltiga för sådana aspekter.

## B. Peter Währborg (PW) Svar och svarskommentarer till Ulf Persson (UP)

Bäste Ulf Persson, tack för frågor och reflektioner kring mitt avsnitt om metoder inom den medicinska forskningen.

**UP Kommentar 1:** En oundviklig svaghet med medicinsk forskning är att den till så hög grad är beroende av så kallade studier som inte bara tar formen av hypotesprövningar utan även tycks vara undersökande för att upptäcka korrelationer. Som vi alla vet, och som även betonas i texten, är detta behäftat med uppenbara fällor. Jag skriver oundvikligen eftersom medicinsk vetenskap är tillämpad och vi har ett stort behov att få reda på fakta innan vi är beredda att, som i traditionell nyfikenhetsbaserad vetenskap, 'förstå' dessa. Vi tittar genast i facit. Förståelsen upplevs som en lyx. Ett typexempel: Vilket av följande födoämnen (en lista följer) är bra för kardiologisk hälsa. Man låter ett urval personer (ju större urval desto bättre) förtära dessa födoämnen och sedan undersöker man dem. Det är ofta så medicinska nyheter presenteras för allmänheten och de ofta mycket enkla att förstå. Den vetenskapliga kompetensen består förment i att kunna välja försökspersoner skickligt, avfärda felkällor, och kunna handskas med statistiken korrekt. Resultatet: Grön sparris är bäst för hjärtat, medan vit sparris är sämst. Rapporten kablats ut i pressen och folk blir som tokiga efter den gröna sparrisen, medan den vita eldas upp. Något senare kanske en ny studie visar att det är tvärtom, och folk suckar uppgivet att på vetenskapen kan man inte lita. Detta är något av en karikatyr men hur pass relevant är en sådan kritik? Med andra ord hur stor är förförståelsen inför en studie (i extrema fall är man ganska säkert på vad utslaget skall vara och man söker endast en bekräftelse.)?

**PW Kommentar till UP kommentar 1:** Tycker nog att du snarare diskuterar hur metoder kan missförstås eller till och med missbrukas snarare än kritiserar den metod jag huvudsakligen ägnat intresse åt, den hypotetiskt-deduktiva metoden. Jag håller med om den kritik du riktar, men syftet med hypotesprövande metod är ju att med hög grad av sannolikhet bekräfta eller förkasta en hypotes. Problemet som dessvärre ofta förekommer är att man med andra metoder, som inte har detta syfte, drar alldeles för stora växlar på de resultat man erhållit. Förståelse är förstås både angelägen och bra, men inte så länge den vilar på falsk grund. Beträffande all rådgivning som ges vad gäller kost etc. så är det just dessa fundamentala fel man gör i sin planering av studier eller i tolkningen. Bekräftelse är som bekant nödvändig och därför vilar våra rekommendationer på flera vederhäftiga studier som vanligen granskas under lupp av t.ex. statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU).

**UP Kommentar 2:** Man kan även tala om medicinsk grundforskning. Ett uppenbart exempel på detta är ju anatomin och hur i stora drag människokroppen fungerar som exempelvis blodomloppet (Harvey, Descartes). Detta utgör mer av traditionell nyfikenhetsdriven vetenskap där förståelsen är viktig och som utgör den matris i vilken all medicinsk sakkunskap måste relateras till för att bli meningsfull. Sedan har vi den kliniska forskningen som är mer fokuserad på behandling av patienter. Det talas om att denna skall vila på beprövad erfarenhet och vetenskap. På tal om beprövad erfarenhet tänker man på de journaler som förs för varje patient. Utnyttjas dessa systematiskt i forskningen? Jag antar att biverkningar till läkemedel alltid rapporteras in, men i andra sammanhang? Fördelen med detta är att underlaget blir betydligt större än för en studie, nackdelen att den inte ges under så kontrollerade former (men å andra sidan eftersom sådana studier är retroaktiva undviker man många moraliska dilemman). Man kan via systematisk genomgång av sådan data finna många oväntade korrelationer, varav de flesta är meningslösa, men det kan dock ge nya uppslag till vad som kan närmare studeras även om den inte direkt behöver tillföra ny sakkunskap.

**PW Kommentar till UP kommentar 2:** Den s.k. grundforskningen är i huvudsak experimentell och numera ofta translationell, dvs disciplinövergripande och förankrad i sjukvårdens problem. Vanligen belönas nya upptäckter med t.ex. nobelpris, men också annan mindre uppmärksammas forskning strävar mot just en större förståelse av tänkbara samband och mekanismer som ofta utspelar sig på mikronivå, dvs cell- molekylär- och strukturebiologisk nivå. Exempel på detta är t.ex. kartläggningen av det mänskliga genomet och stamcellsforskningen. Beträffande dina funderingar kring journalmaterial m.m. så är inte alls den kliniska forskningen enbart inriktad på behandling. Just nu pågår t.ex. den s.k. SCAPIS-studien som avser att kartlägga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom liksom lungsjukdom. Ett nog så angeläget arbete som förstås syftar till att identifiera faktorer som förkortar människors liv och avsevärt försämrar deras hälsa. Flera sådana projekt har genomförts under kontrollerade och rigorösa förhållanden. Journalmaterial används sällan då det är behäftat med vetenskapliga brister, men förstås fyller sin kliniska funktion. Detsamma gäller retroaktiva studier som ibland förekommer då de kan omfatta flera kontinenter och större antal studerade personer. De lämpar sig inte alls för sambandsstudier på grund av sina brister.

**UP Kommentar och fråga 3:** Uppdraget att ta fram vacciner, något som är synnerligen aktuellt i dessa tider, är något som uppenbarligen inte kan göras genom ett blint 'trial and error' utan måste vila på en ganska gedigen sakkunskap (medicinsk grundforskning) som man kan modifiera vid behov. Gäller detta även testningen, d.v.s. man kan förvänta sig en ganska hög tillförlitlighet av tester, även om de görs under tidspress och små urval av försökspersoner?

**PW Svar på UP kommentar och fråga 3:** Detta är både aktuellt och angeläget. Forskningsprocessen är den sedvanliga, normalt tidskrävande och utmanande. Numera prövas nya tekniker (bl.a. m-RNA-teknologiska, olika DNA-vaccin och virusvektorvaccin). Redan då pandemin bröt ut låg flera vaccinproducenter i framkant av denna forskning. Tidigare användes i huvudsak levande försvagade vaccin (försvagade virus eller bakterier) eller inaktiverade vaccin (avdödade virus eller bakterier). De nya teknikerna kräver ett långvarigt förarbete för att utveckla dem till effektiva och funktionella vacciner. Under rådande omständigheter beslöt de aktuella myndigheterna att testning förstås skulle ske, men med något lägre krav än vanligt. Testningen sker i olika faser: i/ preklinisk utveckling - testning i laboratoriet för att i experimentell miljö studera funktion, dvs bildning av antikroppar. ii/ klinisk utveckling – testning på människa som görs i faser. Fas 1 görs på friska frivilliga för att

återigen studera immunsvaret. Fas 2 är en placebokontrollerad säkerhetsstudie där biverkningar studeras liksom immunsvaret i olika grupper av människor och hur många injektioner som måste ges för att erhålla ett adekvat immunsvaret. I Fas 3 görs studier på tiotusentals människor för att studera skyddseffekt och biverkningar. Slutligen i fas 4 övervakar läkemedelsmyndigheterna vaccinetts effekter och ev. biverkningar så länge vaccinet används.

Att det gått så snabbt beror på samverkan mellan olika forskningslaboratorier och att ett betydande förarbete gjorts av teknikerna innan pandemin blev aktuell. Denna summariska genomgång av processen hoppas jag besvarar dina frågor.

**UP Kommentar och fråga 4:** Hur mycket av medicinen kan datoriseras? Få privatpersoner kan tänka sig flyga en jumbojet, däremot anser alla att de har rätt att framföra ett bilfordon. När det gäller flyget har autopiloter utvecklats tidigt och i princip kan man i de flesta fall låta automatiken ta över från start till mål (även om man inte bör meddela passagerarna detta innan). Däremot har det varit betydligt mera omständligt att programmera självkörande bilar. Det är som om omdömet är viktigare i bilkörning än i flygning, medan den senare kräver mycket mera teknologi i form av komplicerade uträkningar som snabbt skall utföras. När det gäller stridsflyg misstänker jag att piloterna inte klarar sig utan datorhjälp. Hur är det med utvecklingen med den kliniska praktiken (diagnoser och behandlingar) kommer detta mer och mer att likna (strids)flyget än den gamle provinsialläkarens Volvo? Det kan vara en beklaglig utveckling ur ett sentimentalt perspektiv, men sådana överväganden prioriteras inte av patienterna, även om dessa inte är helt likgiltiga för sådana aspekter.

**PW Svar på UP kommentar och fråga 4:** Den medicinska kunskapsutvecklingen genomgår en oerhört snabb datorisering både kliniskt och i den mer experimentella miljön. Vaccinutvecklingen är ett exempel på detta. Beträffande snart sagt alla teknologiska undersökningsmetoder (röntgen, datortomografi, magnetresonanstomografi, EKG-registrering, laboratorieanalyser osv.) kan numera resultaten levereras mycket snabbt. Tolkningsprocessen är mer komplicerad varför den mänskliga hjärnan fortfarande har en betydelsefull plats. Antalet involverade faktorer vid en sjukdom är så stort att det ännu så länge inte finns någon helt tillförlitlig "diagnosapparat" eller "behandlingsbetjänt". Inom forskningen är datorerna oundgängliga för alla slags analyser, men det är ännu inte aktuellt att byta "provinsialläkarna" på Volvo mot "robotdoctors" på nätet. Däremot kan "provinsialläkaren" ha mycket nytta av all den datorbaserade information som idag finns tillgänglig.