

## Brev til redaktøren

Innlegg på inntil 400 ord sendes [tidsskriftet@legeforeningen.no](mailto:tidsskriftet@legeforeningen.no). Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer. Tidsskriftet praktiserer tilsvarsrett i henhold til Vancouvergruppens regler.

## Kritikk av norsk screeningstudie

I Tidsskriftet nr. 17/2008 omtaler Heidi Tiller min kritikk av det store norske screeningprosjektet for neonatal alloimmun trombocytopeni (NAIT) (1). Hun diskuterer spesielt valg av studiedesign og fordeler og ulemper ved bruk av randomisering som metode. På to sentrale punkter er fremstillingen misvisende.

For det første har jeg aldri hevdet at den norske screeningstudien måtte ha vært lagt opp som et randomisert, kontrollert forsøk for å gi verdifulle resultater. Problemet med den norske studien er mangelen på en troverdig kontrollgruppe. Dermed er det umulig å trekke noenlunde sikre konklusjoner om mulige effekter. Randomisering er, som Tiller påpeker, den beste måten å sikre seg mot et skjevt sammenlikningsgrunnlag. Men det finnes alternativer. Man kunne for eksempel sammenliknet med de norske helseregionene hvor prosjektet ikke ble gjennomført. Dersom effekten er så stor som Tiller og kolleger tror, ville en slik sammenlikning kanskje vært tilstrekkelig. Hvorvidt det internasjonale NAIT-miljøet ville latt seg imponere er ikke like sikkert: Da flere internasjonale eksperter ble bedt om å kommentere de norske resultatene, var ett av svarene at det naturlige neste skrittet er å gjennomføre et europeisk randomisert forsøk (2).

For det andre gikk ikke min kritikk av den økonomiske analysen i tidsskriftet *BJOG* (3) på bruk av historisk kontrollgruppe. «Kontrollgruppen» her var 246 *kasuistikker* innhentet gjennom et Medline-søk. Andelen av disse barna som døde eller fikk neurologiske skader, ble brukt som estimat for hvordan det ville gått med de norske barna dersom mødrene ikke hadde inngått i det norske prosjektet. Den økonomiske analysen hviler altså på en antakelse om at publiserte enkelthistorier gir et representativt bilde av det naturlige forløpet ved neonatal alloimmun trombocytopeni, en åpenbart tvilsom antakelse. Hvem setter seg ned og skriver en artikkel om et barn med denne lidelsen med et ukomplisert klinisk forløp? Og hvilke medisinske tidsskrifter bruker spalteplass på slike historier?

Det norske teamet fikk altså trykt en økonomisk analyse der hovedpremisset var at screening- og behandlingsprogrammet er effektivt, til tross for de nevnte svakhetene. Men da hovedresultatene ble publisert i et annet tidsskrift noen måneder senere (4),

var konklusjonen tonet betraktelig ned: «our data suggest that» ... «may reduce mortality and serious morbidity». Med andre ord: Kanskje virker det, kanskje ikke. Og der står saken.

### Atle Fretheim

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

### Litteratur

1. Tiller H. Kritisk søkelys på norsk screeningstudie. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 1982–4.
2. Kanhai HH, Porcelijn L, Engelfriet CP et al. Management of alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sanguinis* 2007; 93: 370–85.
3. Fretheim A. Cost-effectiveness analysis of screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia was based on invalid assumption. *BJOG* 2008; 115: 412–3.
4. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007; 110: 833–9.

## Kunnskapsløst om kunnskapssyn?

I en kronikk i Tidsskriftet hevder Heidi Tiller at uenighet om resultatene av en studie ikke skyldes faglig uenighet, men ulikt kunnskapssyn (1). Studien omhandler screening av blodplattetyper hos gravide. I henhold til Tiller viser resultatene at neonatal morbiditet og mortalitet ble redusert med nesten 75 % som følge av screeningen. Å hevde eller benekte vitenskapelige påstander er en helt sentral og aktverdig del av vitenskapelig aktivitet (2). Å fremme påstander som bygger på feilaktige forutsetninger er *uvitenhet* om det skjer ubevisst, og *uredelighet* om det skjer bevisst. Andre vil ha bedre forutsetninger for å avgjøre hvilke av disse alternativene som gjelder for Tillers kronikk. Jeg vil her nøye meg med å se på noen av de vitenskapsteoretiske forutsetningene i kronikken.

For å forsvare resultatene knyttet til screeningstudiene (3, 4) hevder Tiller at de er gjennomført innenfor et annet kunnskapssyn. Hun skriver blant annet: «Best behandling for pasienten er ikke alltid synonymt med det som gir størst klinisk effekt. Ubegag og potensiell risiko ved en behandling må alltid balanseres mot troen på antatt effekt av en behandling eller intervensjon.» Dessuten hevder hun at «Klinisk skjønn er kunnskap som er vanskelig å måle i p-verdier og «power»». Det er åpenbart mye riktig i disse påstandene, men når de fremmes i forhold til å dokumentere effekt av screening, undergraver de nødvendigheten av å gjøre den type

studier som Tiller hevder er «gode nok som kunnskapsgrunnlag». Da har studier som Kjeldsen-Kragh og medarbeideres og Killie og medarbeideres (3, 4) liten hensikt. Tiller skriver også at randomisering ikke er et mål i seg selv, men «kun et redskap for å oppnå kunnskap». Mange vil hevde at randomisering gjøres for å redusere skjevheter og sikre kunnskapens gyldighet og ikke for å oppnå den.

Tiller har derfor rett i at det dreier seg om ulike kunnskapssyn, men den største og avgjørende forskjellen ligger ikke mellom synet til studienes forskere og kritikerne av dem (5), men mellom alle disse og hennes eget syn. Hun står derfor i fare for å avspore en interessant og viktig vitenskapelig debatt.

### Bjørn Hofmann

Lillehammer

### Litteratur

1. Tiller H. Kritisk søkelys på norsk screeningstudie. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 1982–4.
2. Tranøy KE. *Vitenskapen – samfunnsrett og livsform*. Oslo: Universitetsforlaget, 1986.
3. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007; 110: 833–9.
4. Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Husebekk A et al. Cost-effectiveness of antenatal screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BJOG* 2007; 114: 588–95.
5. Fretheim A. Cost-effectiveness analysis of screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia was based on invalid assumption. *BJOG* 2008; 115: 412–3.

## H. Tiller svarer:

Intensjonen bak kronikken *Kritisk søkelys på norsk screeningstudie* var å bruke debatten rundt screeningstudien som utgangspunkt for en prinsipiell diskusjon rundt bruken av randomiserte kliniske studier. Dersom kronikken av enkelte oppfattes som kritikk av screeningstudien, har det ikke vært meningen.

Neonatal alloimmun trombocytopeni (NAIT) er kraftig underdiagnostisert i Norge. Faggruppen på dette feltet jobber aktivt for å gjøre flere kliniskere oppmerksomme på tilstanden, og vi har som mål å forhindre at mødre blir immunisert og at barn med trombocytopeni får hjerneblødning. Jeg deltok ikke i arbeidet med den omtalte screeningstudien, men er nå ph.d.-student i faggruppen som publiserte screeningstudien.

Atle Fretheim har tidligere hatt et innlegg

der han kom med hard kritikk av screeningstudien (1). De faglige argumenter i det aktuelle tilsvaret er prinsipielt de samme som tidligere. «Kanskje virker det, kanskje ikke,» avslutter Fretheim. Dette kan vanskelig oppfattes på annen måte enn at han stiller spørsmål ved effekten av selve screening- og intervensjonsprogrammet. I analysen må man gjøre et klart skille mellom klinisk effekt og kostnad-nytte-perspektivet. Fretheims hovedinnvending er kontrollgruppen i den økonomiske analysen (2), som er forskjellig fra kontrollgruppen i screening- og intervensjonsstudien. I screening- og intervensjonsstudien besto kontrollgruppen kun av større prospektive studier tilsvarende mer enn 100 000 svangerskap og ikke av en samling retrospektive kasuistikker, slik Fretheim fremstiller det (3).

I et annet innlegg til min kronikk velger professor i medisinsk etikk Bjørn Hofmann å forklare kronikken som enten uvitenhet eller uredelighet. Han gjør dermed forsøk på å plassere meg på sidelinjen av debatten. Jeg har ingen annen kommentar enn at spekulasjon i fordekte motiver er særdeles dårlig egnet som argumenter i den felles kunnskapsbyggingen. Med hensyn til Hofmanns argument om avsporing av en debatt, var min intensjon selvsagt «å spore» en viktig fagdebatt. Det er beklagelig hvis kronikken ikke oppfattes slik.

I teorien er det mulig at screening og intervensjon for neonatal alloimmun trombocytopeni ikke virker. Dette legitimerer ikke at man gir opp å teste ut om det faktisk gjør det. Metodiske svakheter til tross, vi sitter nå med kunnskap som viser at risikoen for fosterdød eller hjerneblødning hos foster og nyfødt kan reduseres betydelig med enkel intervensjon når risikosvangerskap identifiseres med screening. Det kan vurderes som uetisk ikke å forholde seg til den kunnskapen screeningstudien har gitt oss.

Jeg hevder i kronikken at screeningstudien gir oss valid kunnskap til å ta beslutning om innføring av ny screeningstest i svangerskapet. Økonomiske analyser er selvsagt viktige. Og vi må spørre: Har vi råd til å ta sjansen på at screening og intervensjon ikke virker?

#### Heidi Tiller

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin  
Universitetssykehuset Nord-Norge

#### Litteratur

1. Fretheim A. Cost-effectiveness analysis of screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia was based on invalid assumption. *BJOG* 2008; 115: 412–3.
2. Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Husebekk A et al. Cost-effectiveness of antenatal screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BJOG* 2007; 114: 588–95.
3. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007; 110: 833–9.

## Intervensjon når det allerede er for sent?

I sin kronikk i Tidsskriftet nr. 17/2008 anbefaler Heidi Tiller screening av gravide med tanke på neonatal alloimmun trombocytopeni (NAIT), fordi hun hevder at det norske screening- og intervensjonsforsøket førte til at neonatal morbiditet og mortalitet ble redusert med ca. 75 % (1). Intervensjonen besto i å forløse moren med keisersnitt 2–4 uker før termin dersom hun hadde antistoffer mot barnets blodplater og gi forlikelige blodplater umiddelbart etter fødselen dersom barnet hadde alvorlig trombocytopeni.

Den norske studien, som omfattet vel 100 000 gravide, hadde ingen kontrollgruppe. Antakelsen om 75 % reduksjon bygger på en sammenlikning med en oppsummering av 15 tidligere undersøkelser med til sammen 136 000 gravide fra andre land (2). Andelen barn med hjerneblødning var to av 57 med alvorlig trombocytopeni i det norske materialet, mot sju av 51 i referansepopulasjonen. Imidlertid fikk *alle* i referansepopulasjonen blødningen intrauterint før 37. svangerskapsuke, dvs. før det er aktuelt med forløsning. Dette fremgår av det som er publisert, med ett unntak, der jeg har fått bekreftelse fra forfatteren. Med andre ord ville man ikke med det norske intervensjonsprogrammet ha forhindret noen av disse blødningene.

Den norske forskningsgruppen har gjort banebrytende studier om forekomst og intrauterint forløp av neonatal alloimmun trombocytopeni. Men studiene har samtidig avslørt hvor lite representative tidligere studier har vært, både når det gjelder risiko og tidspunkt for hjerneblødning. Dette inntrykket fikk vi ved en rundspørring i 2002 (3), og det ble ytterligere bekreftet ved en foreløpig gjennomgang av diagnoseregistrene i det meste av Helse Midt-Norge og Helse Vest for de siste ti årene. Disse regionene deltok ikke i den norske screeningstudien, men forekomsten av sammenliknbar alvorlig neonatal alloimmun trombocytopeni og hjerneblødninger (hos to av om lag 113 000 nyfødte – begge intrauterint før 37. uke) er den samme som i intervensjonsstudien. Det hefter selvfølgelig usikkerhet ved en slik retrospektiv og foreløpig undersøkelse, men den viser at den beregnede nytten av det foreslåtte programmet kan være feil.

Jeg mener at det kan være mange gode grunner for å innføre screening med tanke på neonatal alloimmun trombocytopeni, men begrunnelsen og beregningene av kostnad-nytte-effekt må basere seg på andre forutsetninger enn dem Tiller legger til grunn.

#### Trond Markestad

Universitetet i Bergen  
og  
Sykehuset Innlandet

#### Litteratur

1. Tiller H. Kritisk søkelys på norsk screeningstudie. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 1982–4.

2. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007; 110: 833–9.
3. Markestad T, Reigstad H. Screening for alloimmun trombocytopeni. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 650–1.

#### H. Tiller svarer:

Trond Markestad har satt seg grundig inn i både neonatal alloimmun trombocytopeni (NAIT) som tilstand og den omtalte screeningstudien. Både faggruppen på feltet og undertegnede er enig med ham i at kontrollgruppen som ble brukt i screeningstudien, ikke var optimal. Den besto av deltakerne i ulike screeningstudier der enten risikosvangerskap eller nyfødte med neonatal alloimmun trombocytopeni i stor grad ble identifisert *før* symptomdebut. Kontrollgruppen var derfor ikke representativ for et såkalt normalt forløp av neonatal alloimmun trombocytopeni. Det er derfor tenkbart at antall barn med komplikasjoner relatert til neonatal alloimmun trombocytopeni i kontrollgruppen er skjevt fordelt i retning av et for lavt antall. *Likevel* fant man at det norske screening- og intervensjonsprogrammet hadde effekt.

Markestad har rett i at hjerneblødningene i kontrollpopulasjonen oppsto intrauterint, men da i hovedsak etter uke 36. Hans konklusjon om at man ved hjelp av intervensjonsprogrammet i screeningstudien derfor ikke ville ha forhindret noen av blødningene i kontrollgruppen, bør imidlertid nyanseres. En viktig del av intervensjonsprogrammet besto i regelmessig klinisk oppfølging med ultralydundersøkelse. Ved tegn til blødning hos fosteret ble moren forløst så snart som mulig. Det er derfor god grunn til å tro at intervensjonen forhindret sekvele av hjerneblødning ved å begrense blødningenes størrelse og omfang.

Markestad viser til sin egen rundspørring blant utvalgte norske neonatologer, der svært få oppga at de noen gang hadde sett hjerneblødning relatert til neonatal alloimmun trombocytopeni (1). Han bruker dette som indikasjon på at hjerneblødning pga. neonatal alloimmun trombocytopeni er nærmest ikke-eksisterende. I større studier er dette imidlertid påvist hos 1/12 000–1/14 000 nyfødte ved termin (2, 3), som tilsvarende 4–5 barn hvert år i Norge. Vi vet at neonatal alloimmun trombocytopeni hos nyfødte er kraftig underdiagnostisert her i landet (Tiller H, Killie MK, Skogen B et al, upubliserte data). I gjeldende nasjonale retningslinjer for utredning av intrauterin fosterdød er undersøkelser for trombocytalloimmunisering heller ikke oppført som obligatorisk (4). Det stemmer nok derfor at svært få i Norge har diagnostisert neonatal alloimmun trombocytopeni ved intrauterin/neonatal hjerneblødning.

#### Heidi Tiller

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin  
Universitetssykehuset Nord-Norge