

Evidensbaserad medicin – triumfer och problem

Begränsningarna upptäcks i den kliniska vardagen



GÖRAN NILSSON, professor, Centrum för klinisk forskning, Västerås sjukhus, Västerås goran.nilsson@ltv.se

När patienter sökte läkare för 30 år sedan var det vetenskapliga underlaget för diagnostik och behandling ofta magert. Evidensen kunde handla om anekdotiska patientfall eller osäker överföring av resultat från djurexperimentell forskning till kliniska vardagssituationer. Tongivande klinikers personliga uppfattning vägde tungt, även om den grundades på ofullständigt vetenskapligt underlag och ringa patienterfarenhet.

Kliniska vardagssituationer måste ju trots allt hanteras på något sätt även vid bristande vetenskapligt underlag. Detta lyckades ofta väl i avseendet att sjukvården rönt stort förtroende. För 30 år sedan var patienterna mindre informerade om och mindre intresserade av det rent vetenskapliga underlaget för vården än dagens patienter.

Randomiserade studier blev en grund

I dag är kraven på evidensbaserad medicin starka. Detta innebär att bästa tillgängliga vetenskapliga bevis används i sjukvården. Sådan evidens har byggts upp framför allt genom ett stort antal väl utförda observationsstudier på stora patientkohorter.

Särskilt betydelsefulla har de randomiserade kontrollerade studierna som tog fart omkring 1990 varit. Som ett tidigt exempel kan nämnas förebyggandet av död efter hjärtinfarkt med de arytmidämpande läkemedlen enkainid och flekainid [1]. Dessa medel kunde försköna EKG på hjärtintensivavdelningarna genom att ta bort extraslag och takykardier utgångna från hjärtkamrarna.

Prospektiva observationsstudier visade att rytmrubbningarna ifråga signalerade ökad dödlighet. Det syntes rimligt att hjärtkammerflimmer, som ju också utgår från hjärtkamrarna och som orsakar flertalet dödsfall efter hjärtinfarkt, skulle förhindras av samma mediciner som tog bort extraslag

och takykardier utgångna från hjärtkamrarna. Många patienter fick därför i livsförlängande syfte enkainid, flekainid eller liknande medel, t ex lidokain.

När evidensen graderades upp med en placebokontrollerad randomiserad studie visade det sig att det förhöll sig alldeles tvärtom mot vad som förmodats. Patienter med läkemedel hade försämrad prognos! Många patienter hade således dött i onödan, och mycket resurser hade slösats bort innan en randomiserad studie skapade hållfast evidens för kliniskt handlande.

Östrogenbehandling ett exempel

Långtidsbehandling med östrogen hos postmenopausala kvinnor är ytterligare ett exempel på hur evidens från randomiserade studier kan revolutionera läkemedelsbehandling. Så sent som på 1990-talet var sådan behandling synnerligen vanlig. Det tycktes rimligt att förmoda att ersättning av det bortfallna naturliga östrogenerna med östrogen-tabletter skulle bevara kvinnors psykiska och fysiska vitalitet.

Observationsstudier stödde en sådan förmodan. Hjärtinfarkter var till exempel vanligare hos kvinnor som inte medicinerade med östrogen. En serie vackra randomiserade placebokontrollerade studier [2-4] visade överraskande att kvinnors hälsa försämrades av östrogenbehandling med bl a ökad incidens av bröstcancer och tromboembolism.

Den sannolika förklaringen till diskrepansen mot tidigare observationsstudier var att östrogenbehandlade kvinnor utgjorde ett från hälsosynpunkt positivt urval på grund av stark socioekonomisk ställning och uppmärksamhet på hälsofrågor. Detta förhållande kunde inte missleda i randomiserade studier, vars styrka ju är att förväxlingsfaktorer (confounders) balanseras av slumpen mellan behandlingsalternativen.

Evidensbaserad medicin har brister

Modern vetenskaplig teknik kan som exemplifierats utmönstra olämpliga behandlingar och den bidrar till att ny diagnostik och behandling är baserad



Foto: Colourbox

Problemet med polyfarmaci hos multisjuka äldre är något som evidensbaserad medicin svårligen kan råda bot på – och ett exempel på ett av många kliniska vardagsproblem som visar begränsningarna med evidensbaserad medicin.

på evidens. Dagens patienter får därför en mer evidensbaserad vård med bättre behandlingsresultat än för 30 år sedan. Samtidigt har de starka kraven på evidens gjort det svårare för läkemedelsindustrin att få ut nya läkemedel på marknaden.

Vurmen för evidensbaserad medicin kan leda till en del negativa konsekvenser, vilket nyligen påpekats i British Medical Journal [5]. Nedan beskrivs några problem som den evidensbaserade medicinen har svårt att bemästra.

Komplexitet i klinisk verklighet

Variationen i kliniska problem är stor, och i många situationer finns inte, och

■ SAMMANFATTAT

Den evidensbaserade medicinen har inneburit stora framsteg och revolutionerat klinisk praktik.

Det behövs dock en medvetenhet om dess begränsningar i den kliniska vardagen.

kommer knappast att finnas, någon evidensbaserad medicin att luta sig mot. Hantering av svällande läkemedelslistor hos multisjuka äldre med många sjukdomar kan tjäna som exempel.

Om man vill reducera antalet läkemedel från 10 till 7 hos en multisjuk 77-årig man finns mycket information att tillgå om evidensen för varje enskilt läkemedel. Någon evidensbaserad undersökning om effekten av utsättandet av 3 specifika läkemedel i en läkemedelslista omfattande 10 specifika läkemedel vid denna ålder finns däremot inte. Men något beslut måste fattas om den besvärliga polyfarmacin. Läkaren får ju inte bli beslutsförlamad i brist på evidens.

Administratörer och politiker har stora ambitioner att mäta och kontrollera sjukvårdens följsamhet till evidensbaserad medicin. Man måste dock inse att hanteringen av många kliniska vardagsproblem, som i exemplet ovan, inte kan kontrolleras i termer av följsamhet till evidensbaserad medicin.

Evidens dominerar patient-läkarmöte

Exempel: Om en patient kommer för diabeteskontroll måste vissa undersökningar göras och frågor ställas enligt den evidensbaserade medicinens regler för god diabetesvård. Men detta får inte bli allt. Det måste också finnas plats för ett mera fritt samtal, där patienten kan ta upp viktiga symtom och livshändelser som inte har med diabetes att göra, liksom för småprat som utvecklar den mänskliga kontakten mellan läkare och patient. Detta har betydelse för att kunna ge patienten tröst och lindring.

Kontakten mellan patient och läkare får inte domineras av checklistor som syftar till att evidensens krav uppfylls.

Tveksamt med marginell riskreduktion

Evidensbaserad medicin handlar allt mer om marginella riskreduktioner. Detta leder till delikata rimlighetsbedömningar av lämplig gräns för be-

handling. Om mycket små riskreduktioner föranleder läkemedelsbehandling, kan konsekvensen bli att stora befolkningsgrupper behandlas. Detta leder till en orimlig gökungeeffekt inom vården.

Ett påtagligt exempel är primärpreventiv statinbehandling, som reducerar den relativa risken för kardiovaskulär sjuklighet och död hos en stor majoritet av den vuxna befolkningen [6, 7]. För den stora majoriteten med låg risk blir dock den absoluta riskminskningen mycket liten. Det blir en svår rimlighetsbedömning både på gruppnivå och när det gäller enskilda patienter hur små absoluta reduktioner av risk som ska motivera statinbehandling.

En kommentar i Läkartidningen i anslutning till nya rekommendationer från Läkeemedelsverket ger en värdefull inblick i problemen [8]. Det mycket stora antalet forskningspersoner i många randomiserade studier (overpowering) ger en imponerande statistisk signifikans, vars kliniska signifikans är ringa.

Kan bli för mycket

Allen och Harkins [9] undersökte de nationella evidensbaserade riktlinjer som var relevanta för de 18 patienter som togs in under 1 dygn på ett medicinskt akutsjukhus i Manchester, England. De noterade totalt 44 diagnoser som berördes av 3 679 sidor riktlinjer, som uppskattningsvis skulle ta 122 timmar att läsa.

Detta visar behovet av välstrukturerade och kortfattade sammanfattningar och rekommendationer från exempelvis SBU-rapporter, Cochrane-sammanfattningar och rekommendationer från institutioner som brittiska NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

Stärk banden praktik-forskning

En bra relation mellan den vardagliga kliniska verksamheten och patientnära

forskning är en förutsättning för att skörda frukterna av den evidensbaserade medicinen. Klinikern och forskaren bör ha en klar uppfattning vad den andre kan bidra med och vad hon/han inte kan bidra med.

Särdeles fruktbara för utveckling av kreativa miljöer är överbyggande läkare/forskare med en fot både i den kliniska vardagen och i forskningens vardag.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324:781-8.
2. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998;280:605-13.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice R, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
4. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701-12.
5. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ.* 2014;348:g3725.
6. Minder CM, Blumenthal RS, Blaha MJ. Statins for primary prevention of cardiovascular disease: the benefits outweigh the risks. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28:554-60.
7. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004816.
8. Claesson K, Kahan T, Nilsson PM. Nya rekommendationer om hjärt-kärlprevention med läkemedel. Läkeemedelsverket förordar riskskattning inför val av behandling. *Läkartidningen.* 2014;111:CYD3.
9. Allen D, Harkins KJ. Too much guidance? *Lancet.* 2005;365:1768.