

# Varning för alltför ensidig evidensbaserad medicin!

## God läkarkonst förutsätter även människokänedom och intuition

II För åtskilliga år sedan behandlade Bertil von Ahn angina pectoris-patienter på Eksjö lasarett med ett s k rensningsdropp bestående av heparin med tillsats av nitroglycerin. Denna behandling ansågs lösa upp proppar i kranskärnen och vidga dem. Patienterna var i stort sett nöjda med behandlingen, som associerade till deras vardagserfarenhet av igenslamning av och flödeshinder i olika typer av rör. Behandlingen hade säkert en betydande placeboeffekt, men byggde också på patofysiologisk kunskap om heparinets koagulationshämmande effekt och nitroglycerinets kärlvidgande effekt. Båda dessa effekter var vid denna tid väl belagda. Några randomiserade studier av behandlingsutfallet fanns dock inte.

Kritiskt lagda nybörjare inom läkaryrket, även jag, var väl medvetna om denna brist och satte åtskilliga frågetecken för proceduren. 1990-talets randomiserade studier [1] har dokumenterat värdet av heparin vid instabil angina pectoris. I efterhand måste rensningsdroppen bedömas vara en bra terapi, även om vi numera kan göra denna behandling mer praktisk genom att heparin ges subkutant i lågmolekylär form.

På 1940-talet injicerade lasarettsläkaren Eskil Kyhlin i Jönköping hypofyseextrakt från nyss slaktade kalvar på patienter med förmodad hypofysinsufficiens. Dessa hade i många fall en klinisk bild av anorexia nervosa [Sven Nilsson, f d klinikchef, medicinkliniken, Jönköping, pers medd, 2000]. I cirka hälften av fallen förbättrades patienten med återupptagna menstruationer. Liksom implantationen av aptestiklar på parisiska dignitärer på 1920-talet tycktes denna behandling grunda sig på rimlig endokrinologisk experimentell kunskap. Behandlingsprinciper av detta slag tillämpas inte längre och har mig veterligen aldrig prövats i randomiserade studier.

### Vad kan vi lära av medicinshistorien?

Dessa medicinshistoriska utflykter är intressanta med tanke på vår tids fokusering på s k evidensbaserad medicin, för vilken den randomiserade studien uppfattas som guldstandard för kliniskt handlande. Detta synsätt kan leda till en nedvärdering av medicinska åtgärder som är grundade på patofysiologisk kunskap, beskrivning av mindre patientserier och personlig erfarenhet. Läkarens handlande måste bygga på en syntes av alla dessa kunskapskällor. Att t ex trombolysbehandling ges vid akut hjärtinfarkt beror *både* på att trombolytiska medel lö-

### SAMMANFATTAT

I begreppet evidensbaserad medicin spelar randomiserade studier med rätta en central roll. Randomiserade studier har dock svagheter.

Evidensbaserad medicin alltför ensidigt utgående från randomiserade studier riskerar att ge en instruktionsboksliknande medicinsk inriktning som kommer i konflikt med god läkarkonst.

Patofysiologisk kunskap, iakttagelser vid sjuksängen och personlig patienterfarenhet är oundgängliga förutsättningar för god läkarkonst.

Sinne för det speciella i varje klinisk situation, god allmän människokänedom och intuition fordras för att uppnå goda behandlingsresultat.

### Evidensbaserad medicin

ser upp proppar i kranskärnen *och* på att diverse ISIS- och GUSTO-studier påvisar mindre mortalitet och morbiditet med dessa medel.

Enligt en substudie av ISIS-2 [2] har aspirin ingen effekt på hjärtinfarktpatienter födda i tvillingarnas och vågens stjärnbilder. Vi underlåter dock inte att ge aspirin till dessa patienter, eftersom vi helt enkelt inte kan förstå någon grundläggande mekanism som ger olika aspirineffekt vid olika födelsetidpunkter. Det förutsätts att ISIS-resultaten är slumpens spel i en statistiskt betänklig subgruppanalys av en randomiserad studie.

### Svagheter hos den randomiserade studien

Den randomiserade studien har betytt oerhört mycket för en sund klinisk utveckling [3], men den har vissa inneboende

svagheter. De tyngst vägande av dessa förtecknas i det följande:

*Hopklumpning av sjukdomar med olika patofysiologiska mekanismer.* Om man under tidigt 1900-tal hade gjort en stor randomiserad studie på B<sub>12</sub> vid blodbrist hade resultatet troligen blivit positivt och B<sub>12</sub> följaktligen getts till alla patienter med blodbrist, vilket har påpekats av Maseri [4]. Den kunskap vi senare förvärvat om anemiens patogenes gör ju detta orimligt. På samma sätt kan man förmoda att många sjukdomsfall som studerats i moderna randomiserade studier har en mycket varierad patofysiologi, med konsekvensen att vissa patienter får behandling i onödan, eller till och med far illa av behandlingen.

En framtida detaljerad genetisk och patofysiologisk karakterisering av patienterna och deras sjukdomar kan förmodas ge en mer nyanserad syn på behandlingen än den som de randomiserade studierna gett. En sådan utveckling skulle minska läkemedelskostnaderna, som blir mycket stora när jättelika patientgrupper på basen av randomiserade studier skall genomgå kostsamma behandlingar.

*FRISK II-undersökningen [5] har visat att subakut invasiv behandling med perkutan angioplastik/kranskärlsoperation är överlägsen non-invasiv behandling. Detta är en värdefull slutsats av stort praktiskt värde från en randomiserad studie. Den mycket snabba utvecklingen, med t ex förfinade sk stent vid perkutan angioplastik av kranskärlen, liksom raffinerade läkemedel av typ statiner, gör dock att resultaten kan vara föråldrade om några år. Balansen mellan effektivitet av invasiv respektive medikamentell behandling kan då mycket väl ha svängt. Det kommer att bli svårt att producera randomiserade kontrollerade studier som belyser aktuell teknisk standard och läkemedelsutveckling på ett så dynamiskt område som behandlingen av akut kranskärlssjukdom.*

*Mängden av kliniska frågeställningar.* Den kliniska vardagen innehåller mängder av beslut som aldrig kommer att kunna bli föremål för randomiserade studier. Det finns t ex många sådana studier om effekten av insättning av läkemedel, men mycket få studier som belyser effekten av utsättning av dessa läkemedel. Vår kunskap om hur länge medicinering bör pågå är därför ofta rudimentär. Läkemedelsbehandling av epilepsi är ett av de få undantagen från ovanstående.

Ingen kommer t ex att göra någon randomiserad kontrollerad studie av utsättning av antikoagulationsbehandling vid icke valvulärt förmaksflimmer hos multisyjuka människor i hög ålder. Läkemedelsstudier är nämligen vanligen kommersiellt finansierade. Frågeställning om medicinutsättning hör till den stora grupp problem i klinisk vardag, där klinikern utan hjälp av randomiserade studier måste söka sig fram till något slags rimlighetsbedömning.

Funderingar om Ansvarsnämndens reaktion om en patient får hjärnblödning under fortsatt antikoagulationsbehandling, respektive hjärninfarkt vid utsatt behandling, innebär säkert för många kliniker en stor osäkerhet i behandlingen av den beskrivna patientgruppen. Ofta får nog patienten fortsatt medicinering, på grund av att detta bedöms som medikojuridiskt säkrast.

*Kombinerad behandling.* Det är praktiskt omöjligt att testa många behandlingskombinationer i en randomiserad studie. Hos patienter med hjärninfarkt har det i sådana studier visat sig att acetylsalicylsyra, betablockerare, ACE-hämmare och statiner vardera minskar dödligheten med ca 20 procent, vilket rent matematiskt ger en osannolikt kraftig minskning av

morbidity och mortalitet hos dessa patienter. Det behövs egentligen en randomiserad studie som jämför alla tänkbara kombinationer av dessa fyra behandlingar, vilket är praktiskt omöjligt.

### Optimal behandling inte detsamma som optimal vård

Optimal behandling är inte riktigt detsamma som optimal vård. I sistnämnda »vårdkunskap« måste vägas in individuella patientfaktorer, prioriteringsproblem och, inte minst, storleken på en behandlings fördel över en alternativ behandling. Denna fördel kan ju vara minimal. Någonstans går en rimlighetsgräns!

### Läkarkonst förutsätter klinisk stolthet och ambition

Var det rätt av Bertil von Ahn och Eskil Kyhlin att utan stöd av randomiserade studier behandla på sätt som beskrivits? I backspegeln syns von Ahns handlande framsynt, men Kyhlins tveksamt. Episoderna illustrerar den praktiskt arbetande läkarens situation, som i grunden är ganska oförändrad. Denne måste göra en rimlig syntes av kliniska data, kunskap om patofysiologiska mekanismer, observationsstudier och eventuella randomiserade studier. Han måste också väga in personlig erfarenhet, som tyvärr ofta blir begränsad i en tid med mycket sammanträden, konferenser och medicinsk byråkrati.

Om detta praktiseras väl utövas läkarkonst. Denna konst får aldrig reduceras till förmågan att följa vissa instruktioner vilkas efterföljd granskas av kvalitetskontrollörer.

Läkarkonst förutsätter klinisk stolthet och ambition. Den kliniskt praktiserande läkaren står nära det okända gräns, och det är viktigt att göra bruk av nyfikenhet och iakttagelseförmåga. Dagens kliniska iakttagelser är grunden för framtidens evidensbaserade medicin. Goda beskrivningar av enstaka fall och begränsade patientserier är en mycket viktig del av medicinsk litteratur.

Stoikerna i det antika Grekland hävdade att den bästa bågskytten inte är den som träffar mitt i prick, utan den som utför bågskytten mest troget skyttekonstens regler [6]. Vindförhållanden och andra praktiska omständigheter kan nämligen göra att även den mest regeltrogne inte lyckas träffa målet, och detta bör inte ligga honom till last.

Det ligger en del i detta, men resonemanget blir på något sätt fel i sin ensidighet. Huvudsyftet är ju trots allt att träffa mitt i prick.

Översatt till medicinsk behandling leder ett renodlat »stoiskt« synsätt till en »guideline«-styrd evidensbaserad behandling. För ett verkligt gott behandlingsresultat fordras dock också att läkaren har sinne för det speciella i varje klinisk situation, god allmän människokänedom och intuition. Dessa ting utgör viktiga komplement till evidensbaserad medicin, komplement som är oundgängliga för god läkarkonst.

### Referenser

1. FRISC Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-68.
2. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1998; 2: 349-60.
3. Nilsson G, Sörensen S. Leve den randomiserade studien! *Läkartidningen* 2000; 97: 3445-9.
4. Maseri A. Evidence-based medicine: progress but not a final solution. *Clin Cardiol* 1998; 21: 163-4.
5. FRISC II investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
6. Vandenbroucke JP. Evidence-based medicine and »Médecine d'Observation«. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1335-8.