

Helomvändning: när ny evidens motsäger gängse praxis

KARI A.O. TIKKINEN OCH GORDON H. GUYATT

Medicinsk helomvändning (eng. medical reversal) sker när forskning visar att gängse klinisk praxis är mindre effektiv eller mer skadlig än vad som ursprungligen har hävdats. Det sker vanligen när nya bättre planerade, utförda och analyserade undersökningar påvisar begränsningar i tidigare arbeten som har övervärderat nyttan av en behandling eller som inte har upptäckt viktiga skadeverkningar. Nyare forskning har visat att medicinsk helomvändning inte är ovanlig. Exempel är bland annat rutinmässig stentning vid stabil koronarsjukdom och artroskopisk kirurgi vid degenerativ sjukdom i knät. I artikeln diskuterar vi fenomenet helomvändning och utforskar dess orsaker och följder. Att fortsätta använda medicinska åtgärder som orsakar nettoskada eller åtminstone inte uppvisar någon klar netto nytta slösar bort begränsade resurser, utgör en risk för patienternas hälsa och minskar tilliten till vården. Det är därför av största vikt att identifiera sådan skadlig praxis.

SKRIBENTERNA

Kari Tikkinen är docent i klinisk epidemiologi och läkare under specialistutbildning i urologi vid Helsingfors universitet, klinisk forskare vid Finlands Akademi och ansvarig forskare vid Clinical Urology and Epidemiology (CLUE) Working Group (<http://www.clueworkinggroup.com>).

Gordon Guyatt är distinguished professor vid Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact och Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Kanada. Doktor Guyatt har en omfattande publikationsverksamhet och är vice ordförande för arbetsgruppen GRADE.

När nya behandlingar upptäcks blir de äldre behandlingar som de ersätter – förr eller senare – mindre populära. Om vi blickar tillbaka på det gångna seklet av medicinsk praxis finner vi hundratals exempel på detta fenomen, där en behandling ersätter en annan (1). För att nämna bara några exempel: antibiotika för infektioner och steroider för ett stort antal immunologiska sjukdomar som har ersatt ineffektiva stödjande behandlingar, protonpumpshämmare som har ersatt H₂-receptorantagonister vid behandling av gastroesofageal refluxsjukdom samt stora framsteg inom kirurgin, så som endoprotes-

kirurgi, kataraktkirurgi (konstgjorda linser) och laparoskopi som har ersatt öppen laparotomi vid olika former av abdominal kirurgi.

Vissa framsteg står sig dock inte mot tidens prövningar. Helomvändning kan ske när forskning visar att gängse klinisk praxis är mindre effektiv eller mer skadlig än vad som ursprungligen har hävdats (1–3). Det sker vanligen eftersom nya bättre planerade, utförda och analyserade undersökningar har påvisat begränsningar i tidigare arbeten som har övervärderat nyttan av en behandling. I artikeln diskuterar vi orsakerna till och följderna av helomvändning.

Terminologi

Den engelska termen medical reversal, som verkar sakna etablerad svensk motsvarighet och som i denna artikel har översatts med helomvändning, är ny i den medicinska litteraturen och definitionerna håller fortfarande på att utvecklas (Tabell I). Det finns flera beslätade termer till medicinsk helomvändning (eller i mer allmän bemärkelse helomvändning utgående från evidens), bland annat motsägande resultat (contradictory result) och vederläggning (refutation) (3). När följderna av och målen för helomvändning diskuteras, används ofta termer som ändrade behandlingsriktlinjer (change in treatment guidelines), desinvestering (disinvestment), icke-genomförande (de-implementation) samt lågvärdesvård (low-

Tabell I. Utvalda definitioner av medicinsk helomvändning.

"Företeelsen att en ny prövning, som är överlägsen tidigare prövningar eftersom den är bättre planerad, har större styrka eller lämpligare kontroller, motsäger tidigare medicinsk praxis" (4).
"En medicinsk intervention faller i onåd inte för att den överträffas utan när vi upptäcker att den aldrig fungerade, antingen så att den inte uppnådde sina avsedda mål eller så att den medförde skadeverkningar som uppvägade nyttan" (2).
"Etablerade standarder måste överges inte för att en bättre ersättare har upptäckts utan helt enkelt för att det som troddes vara nyttigt inte var det" (1).
"Företeelsen att en ny överlägsen prövning motsäger gängse klinisk praxis" (5).
"När en accepterad praxis, ett diagnostiskt test, en läkemedelsbehandling eller ett ingrepp omvälvts. Praxisen ersätts inte med något bättre utan visas vara sämre än tidigare existerande, mindre intensiv eller mindre invasiv praxis" (6).

Modifierat efter Sutton et al. (3).

value care), överanvändning av medicin (medical overuse), överbehandling (overtreatment) och för mycket medicin (too much medicine) (3). Oberoende av de använda termerna innebär medicinsk helomvändning att avvisa accepterad praxis på basis av mer högkvalitativa studier som motsäger tidigare evidens (Figur 1), eller nya studier (inklusive säkerhetsövervakning efter marknadsföring) som uppdragar oförutsedda skadeverkningar. Det är svårt att hävda att helomvändning innebär ett framsteg, men det är inte heller ett steg tillbaka: det är entydigt att ändamålsenlig helomvändning är till nytta både för patienterna och för hälso- och sjukvårdssystemet som helhet.

Hur vanlig är helomvändning?

Det har inte fastställts hur ofta medicinsk helomvändning förekommer. *British Medical Journals* projekt Clinical Evidence har utvärderat 3 000 medicinska åtgärder. Projektet har bedömt att av dessa 3 000 åtgärder är evidensen för nytta oklar för 50 procent, medan 35 procent är effektiva eller troligen effektiva och 15 procent är skadliga, sannolikt inte till nytta eller ger ungefär lika mycket nytta som skada (7). Konsekventa resultat rapporterades i ett projekt av australiska forskare (8), som hade som mål att identifiera hälso- och sjukvårdstjänster (bortsett från läkemedel) med ifrågasatt nytta och att få fram en lista över tjänster som kräver ytterligare undersökning. Forskarna identifierade 156 potentiellt ineffektiva eller riskfyllda tjänster.

I en epokgörande undersökning om medicinsk helomvändning (9) uppskattade författarna förekomsten av helomvändning genom att undersöka originalartiklar publicerade

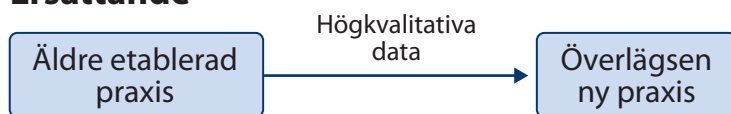
under tio år (2001–2010) i *New England Journal of Medicine*. De definierade i) ersättande (replacement) som en ny praxis som överträffar tidigare standardbehandling, ii) helomvändning som omständigheter när en nuvarande medicinsk praxis befanns vara underlägsen jämfört med en mindre intensiv eller tidigare standard, iii) bekräftelse (reaffirmation) som en existerande medicinsk praxis, som befanns vara överlägsen jämfört med en mindre intensiv eller tidigare standard, och iv) artiklar där ingen klar slutsats kunde dras kallades oavgjorda (inconclusive). Under de åren publicerades 2 044 artiklar, av vilka 1 344 handlade om medicinsk praxis och 363 testade en etablerad praxis. Av de 363 artiklar som testade en existerande medicinsk praxis fann 146 (40,2 procent) att den var ineffektiv jämfört med en tidigare standard eller ingen intervention (helomvändning), 138 (38,0 procent) rapporterade resultat som tydde på nettonytta av förfarandet (bekräftelse) och 79 (21,7 procent) bedömdes vara oavgjorda.

Exempel på helomvändning

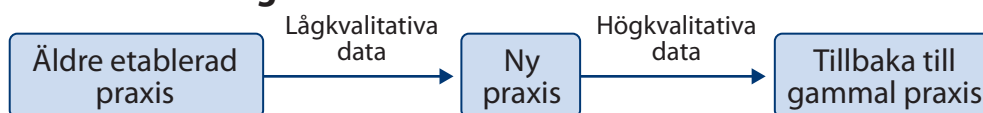
Trots att större, bättre planerade studier mer sannolikt ger pålitliga resultat kan det hända att så inte alltid är fallet (10). Det kan ändå vara informativt att granska exempel på medicinsk helomvändning som har fått omfattande uppmärksamhet, eftersom de har haft stor inverkan på patienter och samhälle och troligen kommer att stå sig också i framtiden.

En stor mängd epidemiologisk evidens liksom också stark biologisk grund tydde på att hormonbehandling för postmenopausala kvinnor förbättrar deras kardiovaskulära hälsa. Resultatet var konsensus bland dem

Ersättande



Helomvändning



Figur 1. Ersättande praxis (replacement) jämfört med helomvändning (reversal).

som upprättade behandlingsriktlinjer om att rekommendera hormonsubstitutionsbehandling, vilket gjorde att många läkare aggressivt talade för idén.

Women's Health Initiative (WHI) var en storskalig primärpreventionsstudie, där 16 608 kvinnor i åldern 50–79 år med intakt uterus randomiserades till behandling med antingen östrogen och progestin eller placebo (11). Efter uppföljning under i medeltal 5,2 år rekommenderade nämnden för data och säkerhet att studien skulle stoppas, eftersom förekomsten av bröstcancer överskred ett stoppvärde och skadeverkningarna allt som allt var större än nyttan. Studiens primära utfall, koronarsjukdom (CHD) (antingen icke-fatal hjärtinfarkt eller dödsfall i CHD), gynnade också placebo: mera CHD för interventionen med östrogen och progestin (riskkvot 1,29 (1,02–1,63)). Längre uppföljning tydde dock inte på någon förändring i sammanlagd dödlighet eller dödlighet i kardiovaskulära sjukdomar eller cancer (12). Nuvarande riktlinjer, exempelvis US Task Force, rekommenderar inte längre hormonbehandling som primärprevention av kroniska sjukdomar (13).

Trots att riktlinjerna talade för initialt konservativ behandling för patienter med stabil koronarsjukdom gjordes 2004 fler än 800 000 perkutana koronara interventioner (PCI) elektivt enbart i USA. I studien COURAGE (14) randomiserades 2 287 patienter med objektiva fynd för myokardischemi och signifikant koronarsjukdom till antingen PCI med optimal konservativ behandling (PCI-gruppen) eller enbart optimal konservativ behandling (gruppen med konservativ behandling). Som initial behandlingsstrategi minskade PCI inte risken för död, hjärtinfarkt eller andra

betydande kardiovaskulära händelser när behandlingen lades till optimal konservativ behandling. Detta fynd bekräftades av en metaanalys som utvärderade hela den relevanta litteraturen (15). Med beaktande av kostnaderna och avsaknaden av klar klinisk nytta rekommenderar riktlinjerna nu konservativ behandling som det lämpligaste inledande kliniska handlingssättet för patienter med stabil angina pectoris.

När konservativ behandling inte hjälpte mot smärtan vid knäartros utförde kirurger ofta artroskopisk spolning och debridering. Miljontals av dessa ingrepp gjordes världen runt. I slutet av 1990-talet randomiserades 180 patienter till artroskopisk debridering, artroskopisk spolning eller placebooperation (16). Vid ingen tidpunkt fram till två år hade någon av interventionsgrupperna mindre smärta eller bättre funktion än placebogruppen. Liknande fynd rapporterades i en annan studie fem år senare (17). Fram till helt nyligen var artroskopisk partiell meniskektomi ett av de vanligaste ortopediska ingreppen. I en skenkontrollerad studie omfattande 146 patienter med knäsymtom som tydde på degenerativ medial meniskruptur utan knäartros randomiserades patienterna till antingen artroskopisk partiell meniskektomi eller skenkirurgi (18). Det fanns ingen skillnad mellan grupperna i knäfunktion eller knäsmärta när utgångsläget jämfördes med situationen efter 12 månader. Dessa fynd verifierades i en nyligen gjord metaanalys av 13 randomiserade kontrollerade studier (19): i det långa loppet ses inga viktiga fördelar med avseende på smärta eller funktion hos patienter som har genomgått knäartroskopi jämfört med dem som har fått konservativ behandling.

En annan orsak till helomvändning

Gamla studier med risk för bias som följs av en noggrannare utvärdering med motsatta resultat är den vanligaste situationen där medicinsk helomvändning förekommer. Mer sällan kan en förändring i tillståndets naturliga förlopp, det kliniska sammanhanget eller upptäckten av biverkningar förändra netto nyttan av en intervention. Ett exempel är tidiga randomiserade studier som visade att profylax av stressulkus med läkemedel som hämmar syrautsöndringen förhindrar kliniskt viktig gastrointestinal blödning hos kritiskt sjuka patienter (20). Denna intervention har blivit standardpraxis på intensivvårdsavdelningar världen runt (21). Den senaste tiden har kliniker blivit övertygade om att förekomsten av kliniskt viktig blödning har minskat (22) och har blivit bekymrade över eventuella biverkningar av syrahämning, såsom sjukhuspneumoni och infektion med *C. difficile* (23, 24). Stora pågående randomiserade prövningar kommer att ge definitiv evidens om netto nyttan av profylaxen i nuläget.

Upptäckt av tidigare okända biverkningar, som ofta kommer fram vid säkerhetsövervakning efter saluföring, är en annan orsak till medicinsk helomvändning. Under de första 20 åren efter godkännandet av ett läkemedel gav Food and Drug Administration (FDA) i USA ut så kallade black box-varningar (eller drog tillbaka läkemedlet) för upp till 10 procent av de läkemedel som FDA godkänt (25). Alla sådana fall borde leda till minskad användning och till nya kontraindikationer för behandlingen.

Varför helomvändning sker

Helomvändning förekommer när forskarsamhället i stor utsträckning har anammat en intervention utgående från vinklad och/eller otillräcklig evidens och senare mer definitiva prövningar av högre kvalitet motsäger de tidigare resultaten – eller när det naturliga förloppet förändras eller tidigare okända skadeverkningar förekommer (1–6). Många medicinska helomvändningar gäller tillstånd där gängse praxis i årtal har grundats främst på biologiska eller patofysiologiska överväganden. Ett exempel på detta är hur man i början förhöll sig till PCI för patienter med stabil koronarsjukdom (14). Andra orsaker till helomvändning är att tidigare prövningar använde surrogat i stället för utfall som var viktiga för patienten, eller att åtgärden grun-

dades på enbart epidemiologisk evidens, på randomiserade kontrollerade prövningar (RCT) av låg kvalitet eller på prövningar med kort uppföljningstid. Ett sådant exempel är postmenopausal hormonbehandling för asymtomatiska kvinnor som primärprevention av koronarsjukdom (11).

Inverkan av helomvändning

Trots att helomvänd medicinsk praxis är viktigt, kan dess inverkan vara både positiv och negativ. Först och främst innebär helomvändning att patienter kom till skada under den period när den misskrediterade interventionen var i allmän användning. Antingen har patienterna inte fått den effektivare behandlingen eller de har fått ineffektiv eller marginellt effektiv behandling med vidhängande skadeverkningar, och har alltså fått nettoskada. Helomvändning är bra i ett sådant fall (1).

Det kan också vara svårt att utrota en vanlig praxis (26). Både finansiella och intellektuella beroendeförhållanden spelar sannolikt en roll för motståndet, och de starka känslor som uppkommer är mindre trevliga (27, 28). Slutligen äventyrar helomvändning allmänhetens tillit till vårdsystemet: allmänheten kan känna att läkarna har drivit dem till att ta onödiga risker och kan låta bli att ta till sig medicinska experters råd i framtiden (1).

Sammanfattning

Empirisk evidens visar att medicinsk helomvändning inte är ovanlig när strikt prövning genomförs. Interventioner med begränsad eller ingen förhandsevidens av hög kvalitet bör därför strikt prövas. Fortsatt användning av medicinsk praxis som inte fungerar slösar begränsade resurser, riskerar patienternas hälsa och minskar tilliten till medicinen. Att identifiera medicinsk praxis som inte fungerar är därför av yttersta vikt för hållbar hälso- och sjukvård.

Kari Tikkinen
kari.tikkinen@gmail.com

Gordon Guyatt
guyatt@mcmaster.ca

Tack: Författarna tackar doktor Deborah Cook för hennes värdefulla kommentarer till manuskriptet.

Referenser

1. Prasad V, Cifu A, Ioannidis JP. Reversals of established medical practices: evidence to abandon ship. *JAMA*. 2012;307:37–38.
2. Prasad V, Cifu A. Medical reversal: why we must raise the bar before adopting new technologies. *Yale J Biol Med*. 2011;84:471–478.
3. Sutton D, Qureshi R, Martin J. Evidence reversal-when new evidence contradicts current claims: a systematic overview review of definitions and terms. *J Clin Epidemiol*. 2018;94:76–84.
4. Prasad V, Cifu A. The frequency of medical reversal. *Arch Intern Med* 2011;171:1675e6.
5. Fatovich DM. Medical reversal: what are you doing wrong for your patient today? *Emerg Med Australas* 2013;25:1e5.
6. Cifu AS, Prasad VK. Medical debates and medical reversal. *J Gen Intern Med* 2015;30:1729e30.
7. BMJ Clinical Evidence. What conclusions has Clinical Evidence drawn about what works, what doesn't based on randomised controlled trial evidence? Available at <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/cms/efficacy-categorisations.html> (accessed Mar 3, 2018).
8. Elshaug AG, Watt AM, Mundy L, Willis CD. Over 150 potentially low-value health care practices: an Australian study. *Med J Aust*. 2012;197:556–560.
9. Prasad V, Vandross A, Toomey C, et al. A decade of reversal: an analysis of 146 contradicted medical practices. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:790–798.
10. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005;2:e124.
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, 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;288:321–333.
12. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017;318:927–938.
13. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;318:2224–33.
14. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503–16.
15. Thomas S, Gokhale R, Boden WE, Devereaux PJ. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol*. 2013;29:472–482.
16. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2002;347:81–88.
17. Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB, et al. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2008;359:1097–107.
18. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med*. 2013;369:2515–24.
19. Brignardello-Petersen R, Guyatt GH, Buchbinder R, et al. Knee arthroscopy versus conservative management in patients with degenerative knee disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2017;7:e016114.
20. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med*. 2018;44:1–11.
21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45:486–552.
22. Deane AM, Guyatt GH. Trials on stress ulcer prophylaxis: finding the balance between benefit and harm. Response to Krag et al. *Intensive Care Med*. 2015;41:1369.
23. MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med*. 2014;174:564–574.
24. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:784–791.
25. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA*. 2002;287:2215–20.
26. Tatsioni A, Bonitsis NG, Ioannidis JP. Persistence of contradicted claims in the literature. *JAMA*. 2007;298:2517–26.
27. Bollen S. An Open Letter to the Editor of The BMJ. *Arthroscopy*. 2018;34:8–11.
28. Liebs TR, Ziebarth K, Berger S. Randomized controlled trials for arthroscopy in degenerative knee disease: Was conservative therapy appropriately tried prior to arthroscopy? *Arthroscopy*. 2018 Jan 31. [Epub ahead of print]

Summary

Reversal: when new evidence contradicts current practice

Medical reversal happens when investigations demonstrate that current clinical practice is less effective or more harmful than originally claimed. This typically occurs when new, better-designed, -conducted, and -analysed studies highlight limitations of prior work that offered inflated estimates of treatment benefit. Recent investigations have demonstrated that medical reversal is not uncommon. Examples include routine stenting for stable coronary disease or arthroscopic surgery for degenerative knee disease. As the continued use of medical practices that do not work wastes limited resources, risks patient health, and reduces trust in medicine, efforts to identify such practices warrant increasing attention.