

Klinisk effektforskning – hvorfor er det så viktig?

Michael 2017; 14: Supplement 19, 201–9.

Medisinsk diagnostikk og behandling skal begrunnes i solid forskning om nytte, skadevirkninger, og kostnader. Det finnes mange eksempler på unyttig eller til og med skadelig medisinsk praksis. Antagelser, tradisjoner og tro har påvirket medisinsk praksis i århundrer og skadet mange pasienter. Den beste måten å finne ut av om en ny medisinsk behandling virker som den skal, om den er bedre enn det vi hadde før, og om den ikke er skadelig, er ved hjelp av klinisk effektforskning. Klinisk effektforskning (engelsk «clinical effectiveness research») forsøker å finne svar på spørsmålet: Hva virker, og hva virker ikke?. En undergruppe som kalles sammenlignende effektforskning («comparative effectiveness research») søker å finne svar på det relaterte spørsmålet «Hva virker best?». Klinisk effektforskning bruker kliniske og epidemiologiske studiedesign, som f.eks. randomiserte studier og kohortstudier. Fornuftig bruk av begrensede ressurser blir stadig viktigere for helsetjenesten. Gode kostnadseffektivitetsanalyser krever gode estimater for effektivitet, og disse leveres best av kliniske effektstudier. Derfor bør kostnadseffektivitetsanalyser være en integrert del av klinisk effektforskning. Implementering av ny kunnskap i klinisk praksis krever systematisk kvalitetsforbedringsarbeid. Fremtidig integrasjon av klinisk effektforskning med kvalitetsforbedringsarbeid i klinisk praksis har potensiale for å forbedre pasientbehandling og folkehelse.

Innledning

Medisinsk diagnostikk og behandling skal begrunnes i solid forskning om nytten av prosedyrene og behandlingene som tilbys. I tillegg skal medisinsk praksis ha minst mulig uheldige virkninger og komplikasjoner, og være kostnadseffektiv. Utøvelsen av medisinsk praksis bestemmes imidlertid av flere ting, deriblant vår grunn- og videreutdanning, våre erfaringer fra klinisk praksis som lege eller helsearbeider, og den medisinske viten tilegnet ved kontinuerlig videreutdanning og læring. I tillegg er samfunnets premisser

– som bruk av helseressurser – og pasientens preferanser og ønsker viktige deler av den medisinske beslutningsprosessen. De siste årene er det derfor blitt økt oppmerksomhet om kunnskapsbasert praksis. Kunnskapsbasert praksis er basert på kombinasjonen best tilgjengelig forskningsbasert kunnskap, erfaringsbasert kunnskap, og pasientenes egne preferanser (1). Det er den viktige første delen av disse tre delene av kunnskapsbasert praksis som utgjør grunnlaget for klinisk effektforskning; å fremskaffe pålitelig kunnskap om fordeler og ulemper ved en behandling gjennom godt designede kliniske studier.

Det finnes mange eksempler på unyttig eller til og med skadelig medisinsk praksis. Antagelser, tradisjoner og tro har påvirket medisinsk praksis i århundrer og skadet mange pasienter. Den eneste måten å finne ut av om en ny medisinsk behandling virker, om den er bedre enn det man hadde fra før, og at den ikke er skadelig, er å gjøre klinisk effektforskning (se tekstboksene 1 og 2 for eksempler). Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over klinisk effektforskning.

Hva er klinisk effektforskning?

Klinisk effektforskning er en norsk oversettelse av det engelske «clinical effectiveness research» (1). Klinisk effektforskning forsøker å finne svar på spørsmålet «Hva virker?» Frasen kan modifiseres til «Hva virker, og hva virker ikke?», fordi det kan være like viktig å finne ut av om noe ikke virker (for eksempel en behandling som allerede er etablert, men som aldri er studert i kliniske effektstudier av høy kvalitet) enn å finne ut av om det virker.

Studier innenfor klinisk effektforskning er ofte foranlediget av basalforskning, dyreforsøk, kasuistikker, modelleringer eller små pasientserier, som genererer og utvikler ideer om nye diagnostiske eller terapeutiske inngrep, behandlinger eller legemidler. Ideer som kommer gjennom dette nåløyet bør bli gjenstand for klinisk effektforskning, før bruk i klinisk praksis kan anbefales.

Utprøving i kliniske studier er ikke ny, men har vært en sentral del av medisinsk forskning i mange tiår. Imidlertid har denne virksomhetene stort sett vært begrenset til legemiddelutvikling. I andre områder av medisin, som for eksempel kirurgiske inngrep, bruk av teknisk utstyr, eller ikke-medikamentell behandling har kravene til klinisk utprøving av høy kvalitet vært begrenset.

Som en støtte til amerikansk økonomi under finanskrisen i 2009 kunn- gjorde USAs president Barak Obama den såkalte «Affordable Care Act» (ACA). Som del av den store reformen av helsevesenet som senere har fått

navnet «Obamacare» ble det avsatt 1,1 milliarder US dollar til det Obama i kunngjøringen kalte «comparative effectiveness research» (CER). CER har på norsk fått betegnelsen «sammenlignende effektforskning» (3).

Sammenlignende effektforskning

Sammenlignende effektforskning er et underbegrep av klinisk effektforskning. Begrepet dekker de studier innenfor klinisk effektforskning som sammenligner to eller flere ulike aktive behandlinger eller prosedyrer mot hverandre, for å finne den beste, eller den minst skadelige. En randomisert studie som sammenligner en ny type blodtrykksmedisin med placebo er ikke en sammenlignende effektstudie. En randomisert studie som sammenligner en ny type blodtrykksmedisin med en eksisterende behandling er en sammenlignende effektstudie.

Det er en økende satsing i form av store forskningsprogrammer og andre virkemidler i både USA og Europa for studier innenfor sammenlignende effektforskning. Målet er å styrke kunnskapen om hvilke behandlinger, folkehelseiltak og tiltak knyttet til organisering av tjenestene som virker best og gir mest igjen for investeringene. For å kunne gjøre dette med best mulig grad av tiltro og validitet bør nye behandlinger eller tiltak testes mot det som er standard i dag, det vil si den nåværende beste behandlingen.

Institute of Medicine uttrykte det på denne måten i 2009 i forbindelse med Obama's storsatsning: «We have too often used the conceptual elegance of randomization to answer the wrong questions. We ask, «Does this work?» when our readers want to know, «Is this better than that?» (...) Researchers exclude many types of patients from efficacy trials and often compare the intervention with a placebo.» (4)

Der det finnes etablert behandling, er sammenlignende effektstudier den beste måten å finne ut av hva som virker best. Der det ikke finnes en etablert behandling, må ny behandling sammenlignes med ingen behandling eller placebo. Det første scenarioet vil falle innunder begrepet sammenlignende effektstudier, mens man for det andre ikke har ett begrep, men ofte vil slike studier betegnes som henholdsvis placebo- eller shamkontrollerte effektstudier (liksom prosedyre eller intervensjon, se tekstboks s.207 om knekirurgi). For begge scenarioer er det overordnede begrepet «kliniske effektstudier» dekkende.

Studiedesign

Klinisk effektforskning omhandler kliniske og epidemiologiske studier.

Modelleringer som for eksempel Markov-modeller, mikrosimulering, framskrivninger og andre statistiske modelleringsmetoder er ikke klinisk effektforskning. Disse kan selvsagt gi nyttige bidrag til å estimere sannsynligheter for at en gitt behandling kan ha effekt og har en viktig rolle i medisinsk forskning og praksis, men er beheftet med større usikkerhet enn kliniske og epidemiologiske studier som observerer effekter eller intervensjoner aktivt for å direkte måle utfallet som er av interesse.

Det mest verdifulle studiedesignet for å svare på spørsmålene «hva virker» og «hva virker best» er randomiserte studier. Den tilfeldige loddtrekingen som allokere pasienter eller friske frivillige til ulike behandlinger minimerer risikoen for systematiske skjevheter. Godt planlagte og utførte randomiserte studier gir derfor effektestimater med stor sikkerhet og validitet. Epidemiologiske observasjonsstudier som kohort og case-kontroll studier kan også inkluderes i kliniske effektforskning. Selv om disse studier er designmessig beheftet med større usikkerhet, kan godt planlagte og gjennomførte observasjonelle studier være meget verdifulle for å kvantifisere kliniske effekter av intervensjoner.

Fordeler med observasjonelle studier (særlig i Skandinavia der tilgangen til oppdaterte og komplette befolkningsregistre er god) er at den eksterne validiteten kan være større enn i randomiserte studier, at det er enklere å inkludere et stort antall individer som kan inngå i studier, og at slike studier som regel krever mindre ressurser enn intervensjonsstudier. Intervensjonsstudier (som randomiserte studier) har ofte strenge inklusjonskriterier som kan gjøre utvalget av pasienter som deltar i studien forskjellig fra pasientgruppen behandlingen skal brukes på i klinisk praksis. Populasjonsbaserte observasjonelle studier, der alle er med, unngår denne faren for skjevhet.

Helseøkonomi og klinisk effektforskning

Fornuftig bruk av begrensede helseressurser blir stadig viktigere for samfunnet og utfordres ikke minst av ny og kostbar teknologi og behandling som utvikles og markedsføres i høyt tempo. Gode kostnadseffektivitetsanalyser hviler på gode og solide estimater for effektivitet som fremskaffes gjennom studier innenfor klinisk effektforskning. Det er derfor vanskelig å gjøre god kostnadseffektivitetsforskning uten god klinisk effektforskning.

Tradisjonelt har helseøkonomiske analyser ikke vært en integrert del av kliniske studier. Kostnadseffektivitetsanalyser har ofte blitt gjennomført av andre enn de som har gjennomført kliniske effektstudier. Tett og kontinu-

Robotkirurgi

Kirurgiske inngrep i buken ved hjelp av robot ble introdusert for om lag ti år siden. Det var stor entusiasme i fagmiljøet og store forventninger i offentligheten. Flere norske sykehus kjøpte robot, og de som ikke gjorde det, ble i media og fagmiljøene fremstilt som utdatert. Innkjøpspris per robot er omlag 15 millioner kroner, en betydelig investering med trange sykehusbudsjetter. Kritiske røster påpekte at det ikke fantes kliniske effektstudier som viser at robotkirurgien er bedre enn vanlig kirurgi og foreslo å gjennomføre en slik studie, men dette ble avvist av fagmiljøet som uetisk («alle» måtte jo skjønne at robot er bedre) (6). Randomiserte kliniske effektstudier ble gjennomført i utlandet de senere år, og i 2014 konkluderte en metaanalyse med at robotkirurgi ikke er bedre enn vanlig kirurgi ved gynekologiske operasjoner, men har høyere kostnader (7).

erlig samarbeid mellom kliniske forskere og helseøkonomer i planlegging, gjennomføringen og analyse av kliniske effektstudier er en stor fordel for å generere kostnadseffektivitetsdata av høy kvalitet. Kostnadseffektivitetsanalyser bør knyttes tettere til klinisk effektforskning.

Samarbeid med personer med helseøkonomisk ekspertise allerede i planlegging og gjennomføring av kliniske effektstudier øker også mulighetene for mer presis måling av data for kostnadene for en intervensjon eller et behandlingsforløp. Ved kostnadsdata generert ved hjelp av koder for diagnoserelaterte grupper (DRG koder) eller liknende som refusjonsordninger er basert på, gjenspeiler ikke refusjonstaksten for hver type prosedyre eller behandling den reelle kostnaden. Slike ordninger er basert på makroøkonomiske premisser og bruk på overordnet nivå, for eksempel for et helt sykehus eller en helseregion. Kostnadene er overestimerte for noen behandlinger og prosedyrer, og underestimerte for andre. Dette spiller ingen rolle når systemet anvendes makroøkonomisk, men gjør at refusjonstakster en lite pålitelig kilde om man ønsker å evaluere en spesifikk behandling eller prosedyre. Direkte beregninger av kostnader gir mer valide estimater, og slike direkte beregninger er enklere å gjennomføre i tilknytning til kliniske effektstudier.

Klinisk effektforskning og kvalitetsforbedring

De siste årene har det vært økt vektlegging av kvalitetsforbedring i klinisk praksis. Denne utviklingen kan bidra sterkt til et bedre helsevesen, ved bedre og mer effektiv utredning og behandling, mer likeverdige helsetjenester, og reduksjon av uheldige virkninger, komplikasjoner og pasientskader.

Å bedre kvaliteten krever imidlertid at man vet hva som må gjøres for få bedre kvalitet. Det igjen krever at man vet hvilke variabler som betyr noe

for et utfall (en virkning eller en komplikasjon), at man kan måle disse viktige variablene på en god, enkel og tilforlataelig måte, og endelig at man kontrollerer at en endring av rutiner virkelig har ført til en forbedring av kvaliteten. Den beste måten å måle effekten av kvalitetsforbedringstiltak på er ved hjelp av klinisk effektforskning. I dag brukes oftest målinger av effekt av tiltak før og etter innføring av et kvalitetsforbedringstiltak. Før-ettermålinger er enkle å gjennomføre og gir raske resultater som kan brukes til justeringer før man måler på nytt, men slike metoder er beheftet med noe metodologisk usikkerhet. Derfor er det de siste årene vært økt fokus på såkalte randomiserte helsetjenestudier, der innføring av nye helsetiltak gjennomføres som randomiserte studier, i håp om at dette vil gi mer valide resultater.

Randomiserte helsetjenestudier

Randomiserte helsetjenestudier (randomised health service studies; RHS) er betegnelsen for en ny type studie som anvender prinsippene for klinisk effektforskning i en klinisk praksis som jobber kontinuerlig med kvalitetsforbedring. Et eksempel er det pågående pilotprosjektet for et nasjonalt screeningprogram for kolorektal kreft. Prosjektet er en del av den offentlige helsetjenesten, men er designet som en serie randomiserte effektstudier (5). Kontinuerlig utprøving av nye og potensielt bedre behandlingsalternativer for screening av tarmkreft kan derved testes ut med den beste tilgjengelige forskningsmetodologien. Under denne paraplyen fasiliteres mange mindre initiativ for kvalitetsforbedring i klinisk praksis som også benytter klinisk effektforskning, i konsepter, overordnet tankegang, metodologi og design. Derved viskes grensene mellom kvalitetsforbedring av klinisk praksis og forskning ut, noe som er vinn-vinn for klinisk praksis og vil komme pasientene og samfunnet til gode. De beste vitenskapelige metoder gir de mest troverdige resultater. Det er fordelaktig å anvende disse i kontinuerlig forbedringsarbeid i klinisk praksis.

Tilrettelegging – et offentlig ansvar

Norge og Skandinavia har en unik mulighet for å bedre klinisk praksis og derved pasientbehandling og folkehelsen ved hjelp av offentlig initiert og finansiert klinisk effektforskning som er sømløst integrert i nasjonale kvalitetsregistre og forbedringsarbeidet ved norske sykehus og legekontorer. Dette krever enhetlige, strukturerte journalsystemer, mulighet for kobling av data til helseregistre, transparente og brukervennlige rutiner for data-tilgang og – sikkerhet, og innovative ledere, klinikere og forskere. Fremfor

Knekirurgi

Det har vært en betydelig økning i kikkhullsundersøkelser av kneleddet (artroskopi), og i 2015 ble det gjennomført nesten 11 000 meniskoperasjoner med artroskopi i Norge (8). Operasjonene er dyre, pasienter må sykemeldes, og det forekommer komplikasjoner og bivirkninger av selve inngrepet og anestesen. Nyttan av behandlingen har vært omdiskutert lenge, og kliniske effektstudier har manglet. Men mange har trodd at det å se inn i et kne som gjør vondt og eventuelt reparere eller fjerne skadede menisker, bør resultere i en helsegevinst. Med økt tilgang til MR diagnostikk ble det økt behov for artroskopi; når man tar mange bilder finner man mye som kan defineres som «unormalt» og bør utredes nærmere.

I 2013 ble det publisert en klinisk effektstudie av høy kvalitet fra Finland som viste tydelig at det ikke er bedre å operere enn ikke å operere. Studien fant at pasienter som var blitt operert, hadde samme bedring av symptomer og plager som de som kun hadde fått utført såkalt sham-kirurgi (liksom- eller placebokirurgi) (9). Funnene ble nylig bekreftet i en norsk klinisk effektstudie (10).

alt krever det politikere som ser potensialet og legger til rette for utviklingen ved lovgivning og regulering.

Litteratur

1. Vandvik PO, Bretthauer M, Kongerud IC. Fra kliniske spørsmål til troverdige svar. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2013;133:1611–4.
2. *About Clinical Effectiveness Research*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/aboutcer/> (lest 9.8.2016)
3. Hem E, Gjersvik P, Bretthauer M. Sammenliknende effektforskning. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2014; 134:1374
4. Sox H, Greenfield S. Comparative Effectiveness Research: A Report from the Institute of Medicine. *Ann Intern Med*. 2009;151:203–5.
5. Bretthauer M, Hoff G. Comparative effectiveness in cancer screening programmes. *BMJ*. 2012;344:e2864
6. Bretthauer M. Skall jeg inte randomiseras? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2010; 130: 1119.
7. Liu H, Lawrie TA, Lu D. Robot-assisted surgery in gynaecology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD011422.
8. *De fleste meniskoperasjoner er unødvendige*. <https://www.med.uio.no/helsam/forskning/aktuelt/aktuelle-saker/2016/unodvendig-menisk-operasjon.html> (lest 10.8. 2016)
9. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, Finnish Degenerative Meniscal Lesion Study Group et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med*. 2013;369:2515–24.
10. Kise JN, Risberg MA, Stensrud S et al. Exercise therapy versus arthroscopic partial meniscectomy for degenerative meniscal tear in middle aged patients: randomised controlled trial with two year follow-up. *BMJ*. 2016;354:i3740

Mette Kalager
Førsteamanuensis
Gruppe for klinisk effektforskning
Avdeling for helseledelse og helseøkonomi
Institutt for helse og samfunn
Universitetet i Oslo
Postboks 1089 Blindern
0318 Oslo
og
Avdeling for transplantasjonsmedisin og K.G. Jebsen Senter for Kolorektal Cancer
Oslo Universitetssykehus
mette.kalager@medisin.uio.no

Øyvind Holme
Postdoktor
Gruppe for klinisk effektforskning
Avdeling for helseledelse og helseøkonomi
Institutt for helse og samfunn
Universitetet i Oslo
og
Avdeling for transplantasjonsmedisin og K.G. Jebsen Senter for Kolorektal Cancer
Oslo Universitetssykehus
og
Sørlandet sykehus

Magnus Løberg
Førsteamanuensis
Gruppe for klinisk effektforskning
Avdeling for helseledelse og helseøkonomi
Institutt for helse og samfunn
Universitetet i Oslo
og
Avdeling for transplantasjonsmedisin og K.G. Jebsen Senter for Kolorektal Cancer
Oslo Universitetssykehus

*Per Olav Vandvik
Avdeling for helseledelse og helseøkonomi
Institutt for helse og samfunn
Universitetet i Oslo
og
Medisinsk avdeling
Sykehuset Innlandet*

*Michael Bretthauer
Professor
Avdeling for helseledelse og helseøkonomi
Institutt for helse og samfunn
Universitetet i Oslo
og
Avdeling for transplantasjonsmedisin og K.G. Jebsen Senter for Kolorektal Cancer
Oslo Universitetssykehus*