

Principiel sag om evidensbaseret medicin: Ankestyrelsen mod Sundhedsstyrelsen om husstøvmider

Overlæge Peter C. Gøtzsche, Det Nordiske Cochrane Center, Rigshospitalet, pcg@cochrane.dk
(En kortere udgave af denne redegørelse blev publiceret i Ugeskrift for Læger 7. december 2009)

Ankestyrelsen har truffet en afgørelse, som går imod Sundhedsstyrelsen, speciallægerne, Det Sociale Nævn og patientforeningen. Det startede med, at pædiater Jesper Brandt Andersen i 2007 klagede til kommunen på vegne af en voksen astmapatient, som ikke havde fået tilskud til et støvmidetæt madrasbetræk, idet kommunen ikke mente, det i væsentlig grad kunne afhjælpe lidelsen (1). Kommunen forelagde sagen for Det Sociale Nævn, som ændrede kommunens afgørelse og pålagde kommunen at betale. Herefter klagede kommunen til Ankenævnet, som ændrede beslutningen tilbage igen (2), dvs. ingen betaling. Denne afgørelse kan ikke ankes, men sagen har været forbi Folketingets ombudsmand, som meddelte, at han pga. sagens faglige indhold ikke havde kompetence til at gå ind i sagen (1).

Ankestyrelsen lagde i sin afgørelse vægt på, at der ikke er dokumentation for, at et støvmidetæt madrasbetræk reducerer astmasymptomer eller medicinforbrug (2). Den henviste bl.a. til en Cochrane-oversigt, som forskere fra Det Nordiske Cochrane Center har udarbejdet (3) og til et læserbrev i Lancet fra 2008, jeg havde skrevet, med titlen: "Asthma guidelines on house dust mites are not evidence-based" (4).

Inden Ankestyrelsen traf sin beslutning, havde den indhentet en udtalelse fra Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsens svar, skrevet af Jette Blands, er interessant. Blands er betænkelig ved, at man bruger en metaanalyse af en ikke-farmakologisk intervention til at besvare spørgsmålet, om der er effekt af madrasbetræk. Hun anfører, at det ofte drejer sig om små studier, hvilket indebærer, at der skal kunne påvises en stor effekt hos de fleste, for at denne kan blive signifikant, og at alle studier måske ikke er sammenlignelige, eller ikke er tilstrækkeligt langvarige. Disse argumenter er uholdbare. Vi undersøgte alle interventioner overfor husstøvmider, både kemiske og fysiske metoder, og mange af forsøgene var langvarige. Vi fandt 54 randomiserede forsøg med i alt 3.002 patienter, og den gennemsnitlige effekt af interventionerne på peak flow var 0,00 (målt som *standardised mean difference*). Madrasbetræk var undersøgt i 26 af disse forsøg, heriblandt et stort og velgennemført forsøg på 628 patienter fra *New England Journal of Medicine*, som heller ikke fandt nogen effekt (3).

Det er også forkert at hævde, at metaanalyser ikke skulle være velegnede til at vurdere effekten af

ikke-farmakologiske interventioner. Naturligvis er forsøgene forskellige, men dette er ikke noget argument *imod* metaanalyser, men tværtimod *for* metaanalyser. Når den gennemsnitlige effekt i et stort antal forsøg er nul, er det et meget stærkt signal, idet der normalt er meget bias i randomiserede forsøg, der tenderer til at overvurdere effekten. Det ville være yderst betænkeligt at håndplukke et enkelt eller nogle få forsøg, som viste en positiv effekt. En sådan subgruppeanalyse ville også modsvares af, at den resterende mængde forsøg så måtte vise en skadelig effekt, ellers kan gennemsnittet jo ikke blive nul. Dette ville ikke være plausibelt.

Blands nævner, at Sundhedsstyrelsen ikke har fundet grundlag for at ændre sine rekommandationer (som er at anbefale madrasbetræk). Endelig anfører Blands, at Sundhedsstyrelsen er i løbende dialog med "læger med stor ekspertise på dette område" og tidligere har haft en ekspertgruppe nedsat, som heller ikke fandt grundlag for at ændre rådgivningen. Sundhedsstyrelsen meddelte den 1. oktober 2008 til Jesper Brandt Andersen, at den ville nedsætte en hurtigtarbejdende arbejdsgruppe af pædiatere og allergologer fra de videnskabelige selskaber, som skal se på litteraturen.

Vi håber, at Jette Blands står alene med sine synspunkter, og at det ikke er udtryk for Sundhedsstyrelsens generelle holdning, at en gruppe speciallægers konsensus er et bedre beslutningsgrundlag end en stringent gennemført systematisk oversigt af de randomiserede forsøg, udført efter en forud publiceret og peer reviewed protokol. Men desværre er der ikke noget, der tyder på, at Blands står alene. I Sundhedsstyrelsens håndbog på 94 sider om allergiske lidelser fra 2006 anføres 6 interventioner under overskriften: "Effektive tiltag ved astma forårsaget af sikker husstøvmideallergi", herunder allergentæt madrasbetræk (5). Der er ingen litteraturreferencer i teksten, men bagerst er der 5 sider med "supplerende litteratur". Ud af de 54 forsøg i Cochrane-oversigten henvises der til kun til ét, nemlig til et lille håndplukket dansk forsøg på 47 patienter (6).

Det Sociale Nævn henviste også til dette lille forsøg, da det bevilgede et madrasbetræk med den begrundelse, at det i klagen var anført, at det var videnskabeligt dokumenteret, at støvmidetæt

madraserovertræk halverede symptomer og medicinforbrug hos 3 ud af 4 børn med astma og støvallergi. Der var imidlertid slet ikke nogen effekt på symptomerne (6). Artiklen var i øvrigt meget uklar på dette punkt. Den nævnte, at maksimum symptomscore var 3, og da vi ikke kunne forstå, at en af de anførte scores var på 3,3, altså over maksimum, skrev vi et læserbrev (7). Det viste sig så, at maksimum score alligevel ikke var 3, men 42 (8). Jesper Brandt Andersen klagede til Det Sociale Nævn og vedlagde formentlig udtalelser fra speciallægekolleger. Det forekommer ikke redeligt at fejlinformere Det Sociale Nævn om, at madraserbetrukket halverede symptomerne, når det drejer sig om en nedgang fra 1.90 til 1.08 på en skala med 42 som maksimum, og når denne ganske trivielle forskel heller ikke er statistisk signifikant (6).

Det er også værd at bemærke sig, at der ikke var effekt på medicinforbruget i det langt større forsøg på 628 patienter, eller når man så på alle forsøgene under ét (3), og at medicinforbrug er et usikkert effektmål. Det lille danske forsøg var ikke effektivt blindet (7,8), og man kan ikke udelukke, at nogle af patienterne var overbehandlede fra starten med steroid, og at der kan have været et større incitament til at nedsætte dosis i interventionsgruppen, idet medicinforbrug var det primære effektmål.

"Læger med stor ekspertise på dette område" har skrevet utallige usystematiske oversigtsartikler og guidelines om husstøvmider, og de anbefaler sædvanligvis adskillige interventioner som værende effektive. Det mest citerede forsøg i 70 usystematiske oversigtsartikler havde kun 7 patienter per gruppe, et påstået signifikant resultat syntes at være forkert, og der var ikke nogle kliniske effektmål (9). Endvidere var anbefalingerne ofte baseret på observationelle studier, og det mest citerede observationelle studie havde kun 10 patienter per gruppe, men påberåbte sig meget positive resultater (9).

Guidelines er ikke bedre. Amerikanske guidelines fra 2007 (10) havde 10 referencer om husstøvmider, men de 5 var irrelevante, og de 5 andre var til forsøg med madraserbetruk, men disse forsøg havde ikke vist nogen effekt (4). Disse guidelines blev beskrevet i en leder i Lancet "as being rigorous and evidence-based", hvilket de bestemt ikke var, når det gjaldt husstøvmider.

I 2007 kom så et sæt fælles europæiske og amerikanske guidelines, som blev publiceret i *Allergy* (11). Disse guidelines blev beskrevet i JAMA som værende evidensbaserede (12), og en af guidelineforfatterne blev citeret for at sige: "We tried very hard to make these recommendations evidence-based and tried to avoid expert opinion as

the basis for recommendations" (12). Disse eksperter prøvede åbenbart ikke hårdt nok, for guidelines anbefalede flere interventioner mod husstøvmider; ingen af dem var evidensbaserede; og alle 3 litteraturreferencer var irrelevante (11).

Såvidt "læger med stor ekspertise på dette område". Chefredaktøren for *Allergy* havde efterhånden fået nok. Han var blevet så træt af sine speciallægekolleger, at han henvendte sig til os og bad om, at vi publicerede vores Cochrane-oversigt i *Allergy*, hvilket vi gjorde i 2008 (13).

Patientforeningen, Astma-Allergi Forbundet, foretrækker også at støtte sig til "læger med stor ekspertise" frem for evidensen. Det er nærmest pinligt, hvad Forbundet skriver om madraserbetruk, og det afsluttes med telefonnumre til to forhandlere af madraserbetruk (14). Jeg gengiver det nedenfor, med mine kommentarer.

Jeg påpegede allerede i maj 2007 over for forbundets direktør det urimelige i at håndplukke et lille dansk forsøg (6), som tilfældigvis fandt en effekt, ud af alle de forsøg, der er lavet. Forbundet har imidlertid ikke ændret noget, men har en litteraturreference (*) til dette forsøg, så det for den ikke-indviede ser evidensbaseret ud, når det skriver: "En dansk undersøgelse* med 47 børn med astma og husstøvmideallergi viste, at 73% af børnene fik halveret deres forbrug af astmamedicin, når de sanerede for husstøvmider og brugte et husstøvmidetæt overtræk til madrassen."

Forbundet nævner, at: "Der er stor uenighed blandt eksperter om, hvilke produkter der reelt har effekt i kampen mod symptomer på allergi over for husstøvmider" og at: "Nogle undersøgelser viser fx god effekt af husstøvmidetætte overtræk til madrassen, mens andre undersøgelser ikke viser nogen effekt." Det er jo netop derfor, man laver metaanalyser, for at få et pålideligt overblik. Der vil altid være lægelige eksperter, der er uenige med andre lægelige eksperter, og det er også forventeligt, alene på grund af den tilfældige variation, at de enkelte forsøg ikke viser samme resultat.

Videre anfører Forbundet, at det i Rådgivningen ofte taler med personer, "der oplever en bedring af deres symptomer, når de bruger et husstøvmidetæt overtræk til madrassen." Her er vi helt ude på det overdrev med personlige vidnesbyrd, som gratisaviserne er så fulde af. Det er sådan, ulødlige alternative behandlere og regulære fupmagere argumenterer for deres produkter.

Endelig håber Forbundet, "at der snarest vil komme mere dokumentation, så eksperter kan blive enige om anbefalingerne." Eksperter bliver sjældent enige om noget som helst. Endvidere er der rigelig dokumentation i forvejen, og da det ikke har hjulpet

på enigheden, vil yderligere forsøg næppe heller gøre det.

Jesper Brandt Andersen kalder Ankestyrelsens afgørelse "grotesk" (1). Det er da vist det eneste i denne sag, der *ikke* er grotesk. Der har været mange aktører i spil, men Ankestyrelsen har skåret igennem og har truffet en rigtig beslutning, på det bedst mulige faglige grundlag. Det er tankevækkende, at allergologerne, Sundhedsstyrelsen, Det Sociale Nævn og patientforeningen har en anden opfattelse. Vi publicerede vort systematiske review første gang i 1998 (15), og konklusionerne har ikke ændret sig siden, der er bare tilkommet 21 yderligere forsøg. "Læger med stor ekspertise", både herhjemme og internationalt, har således haft 11 år til at tænke over tingene, men det har ikke ændret noget (4,9-11). I guidelines anbefales adskillige interventioner som værende evidensbaserede, hvilket de ikke er.

Denne historie viser, at selv om stort set alle går ind for et evidensbaseret sundhedsvæsen, kan det være svært at omsætte dette ideal i praksis, især når det viser sig, at det, man er vant til at anbefale, ikke dur.

Hvad skal man stille op, når Sundhedsstyrelsen, som ofte beskrives som landets øverste sundhedsfaglige myndighed, også af Jesper Brandt Andersen (1), og som ofte opfattes som den ultimative triumf i det faglige pokerspil, ikke er sundhedsfaglig? En tidligere medicinaldirektør sagde engang til mig i en privat samtale, at Sundhedsstyrelsens største problem er, at den i meget høj grad støtter sig til speciallægernes rådgivning, selvom denne ofte er præget af andre motiver end de rent faglige. De fleste aktører i sundhedsvæsenet vil gerne have en fagligt stærk Sundhedsstyrelse, som evner at skære igennem, når argumenterne ikke er gode nok, fx når et lille offentligt eller privathospital med et lille volumen af en meget kompliceret operation ikke vil afstå fra at udføre operationen.

Efter min opfattelse er der kun en løsning på dette problem. Sundhedsstyrelsen må udvise samme mod som Ankestyrelsen.

Litteratur

1. Andersen JB. Grotesk sagsbehandling og afgørelse i Ankestyrelsen. Ugeskr Læger 2009;171:3219.
2. Ankestyrelsen. C-20-08. Principafgørelse om: Cochrane analyse - hjælpemiddel - husstøvmideallergi - madrasbetræk - manglende videnskabelig evidens. <http://www.ast.dk/afgoerelser/principafgoerelser/>.
3. Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD001187.
4. Gøtzsche PC. Asthma guidelines on house dust mites are not evidence-based. Lancet 2008; 370:2100-1.
5. Blands J, Dahl R, Hellquist B, Hilberg O, Munck A, Nielsen JN (red.). Allergiske lidelser. Håndbog om udredning og behandling. København: Sundhedsstyrelsen, 2006. http://www.sst.dk/publ/Publ2006/CFF/Allergibog/allergi_apo.pdf.
6. Halken S, Host A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. J Allergy Clin Immunol 2003;111:169-76.
7. Gøtzsche PC, Johansen HK, Burr M. Are encasings effective in asthma caused by house dust mite allergens (letter)? J Allergy Clin Immunol 2003;112:220.
8. Halken S, Host A. Are encasings effective in asthma caused by house dust mite allergens? (authors' reply). J Allergy Clin Immunol 2003;112:220-1.
9. Schmidt LM, Gøtzsche PC. Of mites and men: reference bias in narrative review articles: a systematic review. J Fam Pract 2005;54:334-8.
10. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Washington, DC: US Department of Health, 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm> (accessed Sept 13, 2007).
11. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008;63:5-34.
12. Mitka M. New evidence-based guidelines focus on treatment of children with asthma. JAMA 2008;299:1122-3.
13. Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. Allergy 2008;63:646-59.
14. Madrasovertræk. Astma-Allergi Forbundet. <http://allergi.astma-allergi.dk/andreallegier/husstoevmider/madrasbetræk>.
15. Gøtzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. BMJ 1998;317:1105-10.