



Bilaga 5 Förslag om utveckling av forskningsmetodik kring nutritionsrelaterade problem vid komplex ohälsa (idealiserade behandlingsrutiner)

Gunnar Akner

Det bristfälliga kunskapsläget, som redovisas i vår rapport, innebär en systematisk åldersdiskriminering av äldre personer med tillstånd av undernäring eller bedömd risk för att utveckla detta tillstånd. Med hänsyn till i) omfattningen av dessa problem i dagens hälso/sjukvård och kommunala äldreomsorg, ii) den redovisade bristen på vetenskapligt underlag för behandling med kosttillskott för personer 70 år och äldre, iii) forskningsmetodikproblemen med att jämföra grupper av multisjuka äldre personer, där grupperna inte är jämförbara och iv) Statistiska Centralbyråns befolkningsprognoser för de kommande 25 åren, är det angeläget att stimulera till både vetenskapliga studier och kliniskt förbättringsarbete på detta område.

En central fråga är att utveckla en forskningsmetodik som kompletterar dagens ”golden standard”, där man jämför personer som randomiserats till olika grupper som får olika behandling (randomized controlled trials, RCT). RCT-metodiken är inte lämplig när man studerar heterogena grupper, där de enskilda personerna kan ha påtagligt olika möjliga behandlingseffekter som inte är möjliga att kontrollera för: en del får tydligt positiva effekter (responders), medan andra får avsevärt mindre eller till och med negativa effekter (non-responders). Dessa individuella skillnader försvinner om forskning baseras på grupp-design och analys av medelvärden.

Ett alternativ är att använda individuell (idiografisk, singulariserande) istället för generaliserande (nomotetisk) forskningsmetodik [1]. Forskning inom historia eller psykologi har lång idiografisk tradition, medan forskning inom fysik, kemi och biologi haft nomotetiska ambitioner. Ett exempel på idiografisk forskningsmetodik inom klinisk medicin är behandlingsstudier av enskilda personer, individ-design-studier (”single-subject experimental design”, ”single-patient randomized trial”, ”n=1 randomized controlled trial”). Denna metodik började användas inom klinisk medicin på McMaster University i Hamilton, Ontario i Kanada under andra halvan av 1980-talet och innebär att man efterliknar det kliniska arbetet med upprepade mätningar hos enskilda personer (repeated measures) [2-5]. Detta kan ske genom att dels göra upprepade mätningar av det eller de effektmått man vill påverka med behandling innan behandlingen inleds, för att på så vis försöka fastställa den enskilda personens baslinjevärde; dels göra omväxlande behandlings- och kontrollperioder hos den enskilda personen.

Eftersom deltagarna är sina egna kontroller blir studier av behandlingseffekter alltid relevanta för den enskilda personen. Behandlingsstudier med individriktad design kan ge bättre möjlighet till generaliserbarhet än grupp-design-studier genom att de beaktar den individuella variationen istället för att jämföra ut den med analys av statistiska medelvärden. Studier av behandlingseffekter genom upprepade mätningar hos flera enskilda personer kan ge större möjligheter att förutsäga behandlingseffekter hos nya personer än traditionell analys av medelvärden för grupper.

En viktig fördel med denna studiemetodik är att man inte behöver undersöka många olika variabler hos många personer för att kunna fastställa eventuella skillnader mellan grupperna vid behandlingens början (baseline characteristics). För individ-design-studier räcker det med att noggrant undersöka och följa det eller de effektmått man önskar påverka med behandlingen med t ex kosttillskott och noga relatera graden av följsamhet:

- dels till effekten (dos-respons-analys) för varje enskild person
- dels till art och grad av tillstånd av undernäring eller risk för att utveckla detta tillstånd, eftersom det inte är självklart att behandlingseffekten är likartad vid dessa hälsoproblem.

För att kunna använda individ-design för behandlingsstudier hos äldre personer krävs metodutveckling, bland annat beträffande hur många och långa de omväxlande perioderna av kontroll och behandling bör vara för olika effektmått. Dessutom behövs metodutveckling för hur resultat från individ-design-studier retroaktivt kan klassificeras på grupp-nivå beroende på resultatet för olika effektmått.

För att förbättra kunskapsläget beträffande behandling av äldre personer med kosttillskott krävs att framtida studier förbättrar kvaliteten angående en rad aspekter i studieuppläggningsen. Ovan diskuteras att forskningsmetoden ”single-subject experimental design” kan komplettera den traditionella metoden med randomiserade, kontrollerade studier av grupper.

Här anges några aspekter som måste beaktas i en ”idealt designad” behandlingsstudie för äldre personer med komplexa hälsoproblem utgående från ”single-subject experimental design” och DBU-metoden (Diagnostik, Behandling, Uppföljning) [6,7].

Ett sådant strukturerat kliniskt arbetssätt gör att klinisk forskning kan bedrivas direkt i den vanliga vård/omsorgsverksamheten.

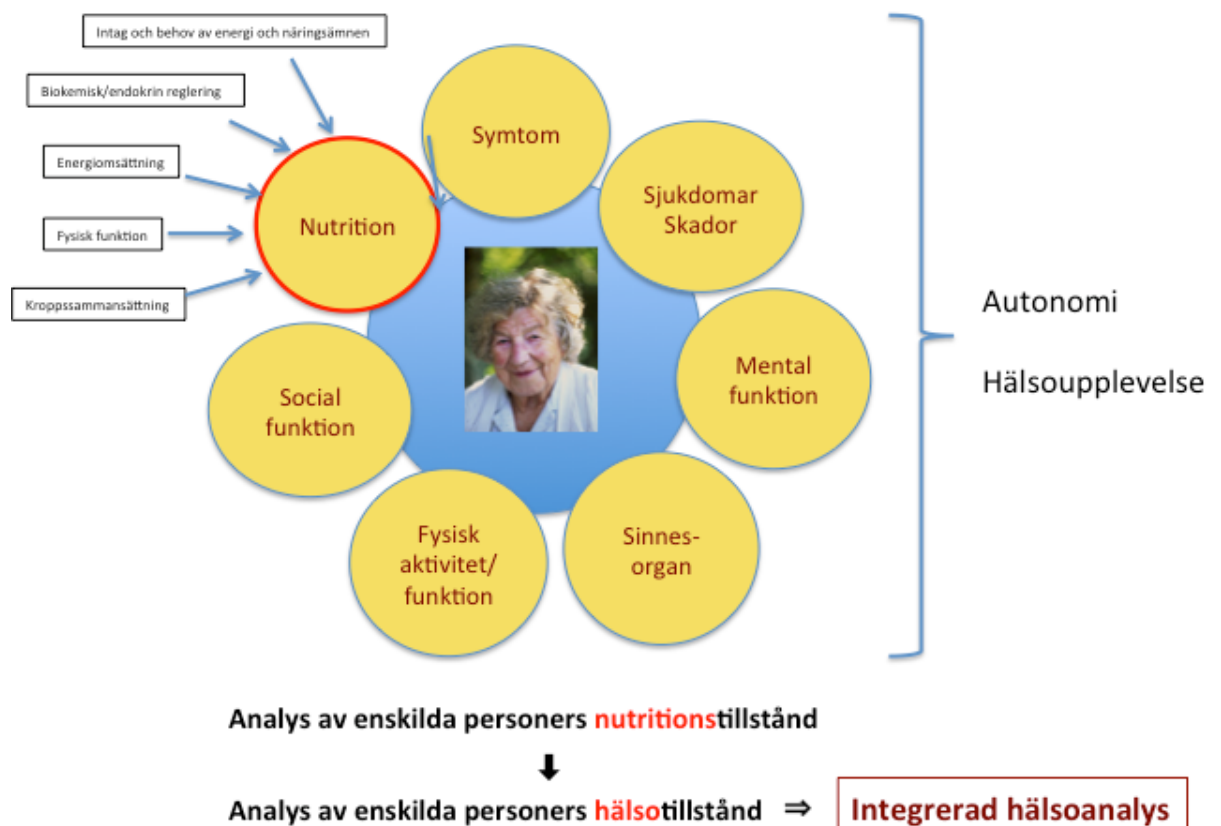
D = Diagnostik (lat. dia gnosis = genom kunskap)

De enskilda deltagarna måste analyseras och beskrivas noggrant ur klinisk synvinkel, där det samlade hälsotillståndet beträffande manifesterade sjukdomar och skador samt riskfaktorer beskrivs till art och grad för varje enskild person. I denna

multidomänanalys ingår analys av domänen nutrition. Här ingår bland annat undersökning av kroppssammansättning och fysisk funktion, som tillsammans lägger grunden för bedömning av personens näringstillstånd, där man skiljer på manifest tillstånd av undernäring från risk för att utveckla ett sådant tillstånd. Här ingår även en analys av aktuella patofysiologiska mekanismer, vilket bland annat inkluderar energiomsättning och aktuell metabol fas (anabol/katabol), biokemisk/endokrin reglering samt en bedömning av det aktuella matintaget i relation till behovet av energi och/eller protein och andra näringsämnen.

Eftersom äldre personer ofta har flera samtidiga hälsoproblem (multisjuklighet) och behandlingar (multibehandling) är det angeläget att genomföra och redovisa en integrerad multidomän-analys av hälsoproblem och behandling. Detta görs lämpligen genom hälsoöversikter och grafisk visualisering av hälsförlopp över tid. En sådan utveckling lägger grunden för en utveckling av klinisk praxis till att möjliggöra klinisk forskning genom ”single-subject experimental design” direkt i den vanliga vårdverksamheten.

Figur 9.1 visar en grafisk illustration av olika hälsodomäner som bör ingå i en multidomän-analys.



Figur 9.1 *Översiktlig illustration av hälsodomäner som kan ingå i en integrerad hälsoanalys.*

En av dessa domäner är nutrition, och den kan i sin tur påverkas många delkomponenter, varav några centrala delar anges. Även övriga hälsodomäner kan påverkas av många olika delkomponenter. De olika domänerna och deras många delkomponenter växelverkar på ett för den enskilda personens unika sätt. Figuren illustrerar att bedömningen av en enskild persons näringstillstånd aldrig bör göras separat från den samlade hälsobedömningen.

B = Behandling

De enskilda deltagarnas samlade rekommenderade behandlingsprogram måste beskrivas noggrant med angivande av vilka behandlingsmetoder som används med specifikation av delkomponenterna för respektive behandlingsmetod. Om det finns nutritionsrelaterade hälsoproblem kan det bli aktuellt med en individuellt utformad nutritionsordination baserad på uppgifter som framkommit under den diagnostiska processen (punkt D ovan). Här kan ingå ordination av energi och protein, men även andra näringsämnen, till exempel fettsyror, vitaminer, mineraler och vatten. Ordinationen av energi, näringsämnen och vatten bör därefter omvandlas till mat och livsmedelsnivå med rekommendation av meny/livsmedel/dryck, konsistens, måltidsordning, mellanmål etc. Nutritionsordinationen samordnas med övriga aktuella behandlingsmetoder, till exempel läkemedel, fysisk aktivitet/träning, tekniska hjälpmedel, hjälp med instrumentell och personlig ADL etc, till ett integrerat, synkroniserat och koordinerat behandlingsprogram. Figur 9.2 Visar hur ett integrerat behandlingsprogram kan struktureras.



Integrerat behandlingsprogram som synkroniseras och koordineras

	Läkemedel	Mat/ näring	Fysisk aktivitet /träning	Tekniska hjälpmedel	Service (instrumentell ADL)	Personlig ADL
Metoder	Metformin	Kosttillägg	Styrketräning ben	Glasögon	Städning	Personlig hygien
Komponenter	Salures	Konsistens- anpassad mat	Konditionsträning	Tandprotes i överkäken	Matlåda	
	Renitec	Glutenfri mat		Rollator		

Figur 9.2 Översiktlig illustration av vilka behandlingsmetoder (översta raden) och komponenter som kan ingå i ett integrerat behandlingsprogram.

U = Uppföljning

De enskilda deltagarnas hälsoutveckling följs regelbundet över tid, där effekterna av alla vidtagna behandlingsåtgärder granskas kritiskt i relation till den diagnostiska processen (punkt D ovan). Uppföljningen bör vara neutral och förutsättningslöst undersöka om det uppstått a) positiva/avsedda effekter, b) inga säkert detekterbara effekter eller c) negativa effekter = biverkningar.

Om behandlingen inkluderar kosttillägg bör (liksom för alla behandlingskomponenter) följsamheten värderas och kan kompletteras med upprepade näringsvärdesberäkningar av intag av vanlig mat för att kunna bedöma det samlade nettotillskottet av energi och/eller protein.

Multisjuka äldre personer kännetecknas av att de har problem inom flera olika hälsodomäner samtidigt; detta gäller såväl primär som sekundär multisjuklighet. Det finns starka kliniska skäl att misstänka att en förutsättning för en ”optimal” effekt av behandling inom en domän, t ex nutrition, förutsätter att övriga domäner också är adekvat utredda och behandlade så att det inte föreligger onödiga hinder för önskade behandlingseffekter.

Ett av många exempel på detta är att det inte är möjligt att få goda effekter genom behandling med fysisk träning inom domänen fysisk funktion om personen har en saltrubbning i blodet, t ex låg halt av kalium (hypokalemi), eller otillräckligt behandlad hjärtsvikt. Ett annat exempel är att det är svårt att få effekter av behandling med kosttillägg om personen har ett aktiverat inflammations-system och/eller insulinresistens. I sådana fall kan föreligga ett mer eller mindre komplett så kallat anabolt block (se även Bakgrund). Om man vill ge goda förutsättningar för positiva behandlingseffekter är det angeläget att bedöma och behandla/handlägga de olika hälsodomäner som är aktuella hos varje enskild person. Ett fragmenterat vård/omsorgssystem som är uppdelat på vårdformer, specialiteter och yrkesgrupper motverkar kraftfullt en sådan integrerad och synkroniserad ambition. En ökad förståelse för att även välavgränsade så kallade ”organsjukdomar” med tiden ofta ger upphov till en omfattande multisjuklighet (sekundär multisjuklighet) kan bidra till en förståelse för att det är olämpligt att medicinska specialister behandlar avgränsade hälsoproblem som om de vore oberoende av varandra och detta bör få konsekvenser för hur hälso/sjukvården och omsorgen utformas.

Detta område är dock mycket lite beforskat och inte alls berört i någon av de nio studier som redovisas i vår rapport, vilket är märkligt i ljuset av att personer med multisjuklighet är så vanligt förekommande i hälso/sjukvården och omsorgen [8].

Kunskapsluckor och angelägna forskningsområden

Kunskapsläget är mycket svagt när det gäller behandling med kosttillägg av personer 70 år och äldre med tillståndet undernäring eller risk att drabbas av detta tillstånd. Särskilt viktigt är att förbättra metodkvaliteten, både när det gäller vetenskapliga studier som i klinisk praxis. Här är exempel på några viktiga kunskapsluckor:

Dagnostik

- Hur kan man analysera, klassificera och beskriva en enskild äldre persons näringstillstånd och sätta det i relation till personens hälsotillstånd?
- Hur kan man analysera vilka aktuella patofysiologiska mekanismer som kan bidra till utveckling av ett tillstånd av undernäring hos en enskild äldre person?
- Hur kan man hantera den omfattande heterogeniteten för flertalet hälsovariabler hos grupper av äldre personer med manifest tillstånd av undernäring respektive risk att drabbas av detta tillstånd? Är det möjligt att randomisera sådana personer till olika grupper och hävda att grupperna är likvärdiga, t ex har samma möjliga behandlingsbarhet?

Behandling

- Vilken behandlingsbarhet (reversibilitet) föreligger vid behandling med kosttillägg vid olika typer av såväl manifesta tillstånd av undernäring som risk för att drabbas av detta tillstånd?
- Hur bör behandling med kosttillägg läggas upp och evalueras över tid i klinisk praxis med hänsyn till det bristande vetenskapliga underlag som föreligger? Vilken dos av energi och/eller protein bör ordineras i relation till den enskilda äldre personens hälsosituation, aktuella patofysiologiska mekanismer, kroppssammansättning, fysiska funktion och schablonberäknat behov av energi och protein? Bör ordinationen göras i relation till kroppsvikten eller den fettfria kroppsmassan (lean body mass)?
- Finns det skäl att mäta upp äldre personers energiomsättning, t ex genom indirekt kalorimetri i stället för att göra schablonberäkningar?
- Kan statistisk teststyrka (power) beräknas trots oklarheten kring behandlingsbarhet? Powerberäkning är ju en förutsättning för att kunna planera dimensionering av studier för behandling med kosttillägg av äldre personer med tillstånd av undernäring eller risk för att drabbas av detta tillstånd.
- Hur bör behandlingsstudier med kosttillägg (och många andra behandlingsmetoder) för äldre personer med komplexa hälsoproblem läggas upp för att undvika att randomisera personer med unika blandningar av sjukdomar och skador (med oklar behandlingsbarhet) till grupper som betraktas som likvärdiga genom att **några utvalda** variabler har samma statistiska medelvärden i behandlingsgrupp och kontrollgrupp?
- Hur påverkar behandling med kosttillägg intaget av vanlig mat? Vilken roll spelar till exempel dos av energi och/eller protein, volym tillförd vätska, måltidsordning eller andra faktorer?
- Vilken följsamhet har äldre personer med tillstånd av undernäring eller risk för att drabbas av detta vid behandling med kosttillägg? Hur kan och bör följsamheten analyseras och beskrivas i vetenskapliga studier och i klinisk praxis?

Uppföljning (effekt)

- Vilka effekter kan uppnås efter hur lång behandlingstid för olika effektmått vid behandling av enskilda äldre personer med kosttillägg i relation till det totala intaget av energi och protein?
- Hur stor bör en förbättring av olika effektmått vara för att ha klinisk relevans, det vill säga vara av reell betydelse för enskilda äldre personer i deras vardagsliv? Detta innebär bestämning av den minsta, kliniskt betydelsefulla skillnaden (minimal clinically important difference, MCID) före och efter behandling för olika slags effektmått för enskilda äldre personer.

Referenser

1. Nilstun T, Lofmark R. [How Semmelweis combined apparently incompatible ideas. A personal view of scientific theory]. *Lakartidningen* 2005;102:2482-4, 2487.
2. Byiers BJ, Reichle J, Symons FJ. Single-subject experimental design for evidence-based practice. *Am J Speech Lang Pathol* 2012;21:397-414.
3. Guyatt G, Sackett D, Adachi J, Roberts R, Chong J, Rosenbloom D, et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ* 1988;139:497-503.
4. Guyatt G, Sackett D, Taylor DW, Chong J, Roberts R, Pugsley S. Determining optimal therapy--randomized trials in individual patients. *N Engl J Med* 1986;314:889-92.
5. Sunderland A. Single-case experiments in neurological rehabilitation. *Clin Rehabil* 1990;4:181-92.
6. Akner G. Multisjuklighet hos äldre. Analys, handläggning och förslag om äldrevårdscentral. Liber förlag 2004;www.gunnar-akner.se, länk "Book multimorbidity".
7. Akner G. Frailty and multimorbidity in elderly People: A shift in management approach. *Clin Geriatr* 2013;21:Published online September 23, 2013. Web: <http://www.clinicalgeriatrics.com/article/frailty-multimorbidity-elderly-shift-management-approach>.
8. Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition--multimorbidity. *JAMA* 2012;307:2493-4.