

# Johannes Fibiger og det kontrollerede kliniske forsøg

Seniorforsker Asbjørn Hróbjartsson

Verdens formentlig første velgennemførte, kontrollerede kliniske forsøg blev udført på Blegdamshospitalet i 1896-1897 [1]. Forsøget var metodologisk nyskabende, idet det involverede sofistikerede overvejelser over betydningen af randomisering. Det inkluderede et stort antal patienter og implementerede en række tiltag til at fremme pålideligheden af forsøgsresultatet. Forsøget blev gennemført af den dengang 28-årige, senere Nobelpris-modtager, *Johannes Fibiger* (1867-1928).

## Forsøget

Omkring 1895 var dødeligheden ved difteri betydelig. Behandling med serum havde markante bivirkninger («serum-syge»), og virkningen på overlevelsen var omstridt.

Tidligere undersøgelser var enten baseret på få dødsfald eller på usammenlignelige patientgrupper. *Fibiger* igangsatte derfor et klinisk forsøg med et stort antal patienter (n = 484) og fordelte dem tilfældigt til en behandlings- og en kontrolgruppe (**Figur 1**) [1]. Patienter, som blev indlagt den ene dag, fik subkutan injektion med serum + standardbehandling, hvorimod patienter, som blev indlagt den følgende dag, alene fik standardbehandling.

Forsøgets hovedformål var at vurdere effekten på overlevelsen. Kun patienter med både klinisk og bakteriologisk påvist difteri blev inkluderet, og der blev gjort klart rede for alle patienter. Risikoen for fejlagtige kliniske observationer blev mindsket ved brug af to observatører, og alle beregninger blev gennemset af »Hr. Sygekasseinspektør *T. Sørensen*«.

I forsøget blev det påvist, at der forekom 30 dødsfald blandt de 245 patienter i kontrolgruppen (12%) og otte dødsfald blandt de 239 patienter i behandlingsgruppen (3%). Altså en klinisk væsentlig effekt af serum.

## Randomisering og blinding

*Fibiger* understregede »... den Upaalidelighed, der i det hele klæber ved de gængse Metoder til Undersøgelse af et nyt Lægemiddels terapeutiske Egenskaber. En sikker Dom kan i mange Tilfælde kun fældes naar et stort Antal tilfældigt valgte Patienter er behandlet med det nye Middel og et lige saa stort Antal tilfældigt valgte Patienter samtidigt er behandlet på sædvanlig Maade.«

*Fibigers* valg af alternerende behandlingsdage som randomiseringsmetode anbefales dog ikke i dag. Patienter og deres læge kan forudsige den behandling, de står til at få, og dette kan influere på ønsket om at deltage. Det er dog tvivlsomt,



om dette har haft nogen betydning i *Fibigers* tilfælde. Forsøget kunne muligvis også have været forbedret ved at blinde behandlingen, men da det væsentlige effektmål var mortalitet, er det også tvivlsomt, om det ville have haft nogen betydning.

Alt i alt er forsøget – selv ud fra en nutidig metodologisk standard – detaljeret planlagt, godt udført og præcist rapporteret [2].

## Efterforløbet

Resultatet af forsøget skabte et øget forbrug af serum, og for at dække behovet blev Statens Serum Institut etableret.

Uheldigvis fik *Fibigers* metodologiske nyskabelse ingen umiddelbar konsekvens for vurderingen af effekten af nye behandlinger. Vigtigheden af randomisering i kliniske forsøg blev først rigtigt anerkendt efter *Bradford Hills* forsøg med streptomycin ved tuberkulose, som blev publiceret i BMJ i 1948.

*Fibiger* blev i 1900 professor i patologisk anatomi ved Københavns Universitet, og i 1927 modtog han Nobelprisen for eksperimentelt at have induceret mavecancer hos rotter. Hans resultater viste sig dog at være vanskelige at reproducere.

*Fibiger* var trænet i det bakteriologiske laboratorium. Ved at kombinere den eksperimentelle logik med den traditionelle kliniske observation medvirkede han til at udvikle et vigtigt videnskabeligt redskab: det randomiserede kliniske forsøg.

Korrespondance: *Asbjørn Hróbjartsson*, Det Nordiske Cochrane Center, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: ah@cochrane.dk

## Litteratur

1. Fibiger J. Om Serumbehandling af Difteri. *Hospitalstidende* 1898;6:309-25, 337-50.
2. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC, Gluud C. The controlled clinical trial turns 100 years: Fibiger's trial of serum treatment of diphtheria. *BMJ* 1998;317:1243-5.