

# Vejen til evidensbaseret medicin

Professor Henrik R. Wulff

Forhistorien er lang. Fra antikken [1, 2] til i dag har man skelnet mellem rationalister og empirister blandt lægevidenskabens udøvere. Rationalister deducerer fra deres viden om sygdomsmekanismer og sygdomsårsager, hvordan den enkelte patient skal behandles, mens empirister baserer deres beslutninger på den erfaring, der er indhøstet ved behandlingen af tidligere patienter. Skellet er selvfølgelig ikke skarpt, da den enkelte læge kan ræsonnere på begge måder, men i visse perioder har tilhængere af disse tankesæt debatteret livligt med hinanden.

Denne artikel handler kun om udviklingen gennem det seneste halvandet århundrede og især om nutidshistorien, dvs. den udvikling gennem de seneste 50-60 år, der førte til det, som vi i dag kalder evidensbaseret medicin. Forkæmperne for evidensbaseret medicin er vor tids empirister.

## Den første empirist

*Jules Gavarret* er den første fremtrædende empirist, der klart gjorde rede for sine synspunkter [3]. Han advarede i 1840 læger mod at handle ud fra de gamle humoralpatologiske teorier. I stedet burde de foretage omhyggelige observationer på et stort antal patienter, og ønskede de f.eks. at opklare, om en behandling var bedre end en anden, burde de sammenligne effekten i to patientgrupper og anvende statistiske metoder for at udelukke tilfældighedernes spil. *Gavarret* fik tilhængere, især i Frankrig, men alligevel slog hans tanker ikke rigtigt igennem. De blev dog ikke glemt, og i 1898 publicerede *Johannes Fibiger* resultaterne af et stort forsøg med difteripatienter, hvor han sammenlignede sygdomsforløbet med og uden indgift af difteriantitoxin [4]. Allokeringen til de to behandlingsgrupper afhang af indlæggelsesdagen, og forsøget anerkendes i dag som det første, større, kontrollerede kliniske behandlingsforsøg.

I årene herefter dominerede det rationalistiske tankesæt. Man havde opgivet de gamle sygdomsteorier og begyndte i stedet en systematisk udforskning af årsagerne til forskellige sygdomme. Det førte i mellemkrigstiden til behandling af diabetes med insulin, pernicios anæmi med leverpræparater og visse bakterielle infektioner med sulfonamider. Under 2. verdenskrig kom penicillin til. I disse tilfælde var virkningen så eklatant, at det skønnedes uinteressant at foretage kontrollerede forsøg. Hvis man blot fortsatte med at ud-

forske årsagerne til forskellige sygdomme, ville det følge helt af sig selv, hvordan patienterne skulle behandles.

## Randomiserede forsøg

Først i slutningen af 1940'erne blev det empiristiske tankesæt genoplivet. I Storbritannien var man ved at etablere en National Health Service, og man ønskede et sikret effektiv udnyttelse af de begrænsede resurser. Streptomycinet var netop blevet indført til behandling af lungetuberkulose, men man var ikke sikker på effekten, og forsyningerne var små. Derfor besluttede Medical Research Council at udføre det første regelrette, randomiserede forsøg, hvori man sammenlignede effekten af streptomycin og standardbehandling med standardbehandling alene. Resultaterne, der blev underkastet en nøje statistisk analyse, publiceredes i 1948 [5].

I første omgang vakte forsøget ikke den helt store opmærksomhed, og klinikere fortsatte med ukritisk at acceptere nye behandlinger. Alligevel udførtes i løbet af 1950'erne og 1960'erne flere randomiserede forsøg, og i en række tilfælde fandt man, at behandlinger, der ud fra kendskabet til sygdomsmekanismerne syntes logiske, alligevel ikke havde den tilsigtede effekt. Det gjaldt f.eks. behandling af akut myokardieinfarkt med K-vitamin-antagonister og behandling af duodenalulcus med nye antikolinergika. I de følgende to-tre årtier fik det randomiserede forsøg flere og flere fortalere, som på nærmest missionsk vis argumenterede for deres synspunkter, heriblandt *Archibald Cochrane*, hvis bog *Effectiveness and Efficiency* [6] fik stor udbredelse.

Metoderne blev gradvis forfinet. Man indførte dobbeltblindning, og kliniske forskere lærte at udføre de nødvendige statistiske beregninger, først med regnestok og logaritmetabeller og derefter med de nye elektroniske regnemaskiner. Til sidst blev det randomiserede forsøg alment anerkendt som guldstandard for vurderingen af nye behandlings effekter, og i mange lande stilledes der krav om sådanne forsøg før indregistreringen af nye medikamenter. Når det gjaldt nye kirurgiske og andre ikkemedicinske behandlinger, vandt de nye metoder dog kun indpas i meget begrænset omfang.

Men udbredelsen af det randomiserede forsøg var ikke det eneste bidrag til klinisk videnskab i 1960'erne og 1970'erne. Der blev skrevet adskillige monografier og tidsskriftsartikler om klinisk tænkning ud fra forskellige synsvinkler, og ikke mindst *Alvan Feinstein's Clinical Judgement* fra 1967 [7] vakte debat. *Feinstein*, der var professor ved Yale University, foretog en dybtgående analyse



## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

af selve grundlaget for kliniske beslutninger, idet han kritiserede dem, der anså laboratorieforskningen for at være grundforskning og forskning ved sygesengen for at være anvendt forskning. Klinisk praksis og forskning var lige så grundlæggende som forskning i laboratoriet og krævede samme videnskabelige stringens. *Feinstein* kaldte denne nye patientorienterede videnskab »klinisk epidemiologi«, da han mente, at klinikere burde drage nytte af de metoder, der var udviklet inden for epidemiologien [8].

**Diagnostiske metoder**

Man interesserede sig også tidligt for pålideligheden af kliniske og parakliniske data. Allerede i 1950'erne afslørede man i store undersøgelser, at der var dårlig overensstemmelse, når to observatører tolkede de samme røntgenbilleder, og *Koran* [9] viste i 1975, at det samme gjaldt for andre former for data. Det bekræftedes i de følgende år ved yderligere undersøgelser, men siden da har man kun interesseret sig lidt for dette problem, trods dets betydning både for den kliniske forskning og for det daglige kliniske arbejde. Den nærmere vurdering af rigtigheden af testresultaterne ved brug af forskellige diagnostiske test kom først i gang i slutningen af 1970'erne, da det var lykkedes at formulere det nødvendige begrebsapparat [10, 11], men det gælder fortsat generelt, at kliniske forskere interesserer sig langt mindre for diagnostiske metoder end for behandlingsmetoder.

Hertil kom, især i 1980'erne, en øget forståelse for den kliniske beslutningsproces' humanistiske sider, både den empatiske (indlevelsen i patientens situation) og den etiske (grænserne for paternalistisk handlen og det informerede samtykke), men det har vist sig svært at integrere disse forskellige former for klinisk tænkning.

Siden midten af 1980'erne er der ikke sket meget på det begrebsmæssige område. De randomiserede behandlingsforsøg er blevet langt mere talrige og større end tidligere, og der benyttes nu yderst sofistikerede statistiske metoder, men grundlæggende er det empiriske tankesæt ganske det samme, som det *Gavarret* bekendte sig til. Dog er der på et punkt sket en væsentlig ændring. Tidligere var det lægerne selv, der tog initiativet til forsøgene, mens det nu i reglen er medicinproducenterne, der med lægers hjælp udfører forskningen. Det siger sig selv, at denne kommerialisering er problemfyldt.

**Evidensbaseret medicin**

Herudover har udviklingen gennem de seneste tyve år været præget af indførelsen af moderne informationsteknologi. I England fokuserede man især på det forhold, at antallet af randomiserede forsøg efterhånden var blevet så stort, at den enkelte kliniker umuligt kunne skabe sig et overblik over de opnåede forskningsresultater, selv inden for et snævert felt. Man indså nødvendigheden af bl.a. metaanalyser, dvs. en sammenfattende statistisk analyse af forsøg med samme kliniske problemstilling, og det førte i 1991 til etableringen af

The Cochrane Collaboration i Oxford med *Iain Chalmers* som leder. I dette internationale samarbejde med centre rundt omkring i verden (inkl. Det Nordiske Cochrane Center) registrerer man randomiserede forsøg, formidler udførelsen af metaanalyser og gør resultaterne tilgængelige via Cochrane Library [12].

På den anden siden af Atlanten, især på McMaster University i Canada var udviklingen en anden. Her værdsatte man også resultaterne af randomiserede forsøg, men perspektivet var bredere. Man lagde vægt på anvendelsen af de indsamlede forskningsresultater ved sygesengen og udviklede det koncept, der fik betegnelsen evidensbaseret medicin [13]. Klinikere skulle lære at analysere kliniske problemstillinger, således at de i det enkelte tilfælde stillede de rette faglige spørgsmål, som de derefter søgte at besvare ved en systematisk litteratursøgning. Betegnelsen evidensbaseret medicin blev efterhånden udbredt, selv om den måske ikke var særlig velvalgt, da man dårligt kan tænke sig en klinisk beslutning, der ikke er baseret på en eller anden form for evidens, men udtrykket er acceptabelt, hvis man med ordet evidens forstår »den mest pålidelige empiriske evidens«. Det forhold, at nogle tilhængere af evidensbaseret medicin rangstiller forskellige typer af evidens efter deres pålidelighed (med resultater af randomiserede forsøg i højsædet), stemmer overens med denne fortolkning.

Men det rationalistiske tankesæt er ikke glemt. Der er dem, der mener, at farmakogenetisk forskning vil føre så vidt, at man ud fra den enkelte patients genetiske karakteristika vil være i stand til at ræsonnere sig frem til virkningen af forskellige farmaka i netop det tilfælde. Det sidste kapitel er ikke skrevet endnu.

Korrespondance: *Henrik R. Wulff*, Gladsaxevej 16, DK-2870 Dyssegaard.  
E-mail: h.r.wulff@dadlnet.dk

**Litteratur**

1. Celsus. De medicina (with English translation by WG Spencer), vol. 1: 9-19. I: Loeb Classical Library. London: Heinemann, 1960.
2. Nutton V. Medicine in the Greek world. I: Conrad LI, Neve M, Nutton V et al. The Western medical tradition 800 BC to AD 1800. Cambridge: Cambridge University Press, 1995: 36.
3. Gavarret J. Om Lovene for Statistikkens Anvendelse i Medicinen (oversat af CE Fenger). København: Reitzel, 1840.
4. Fibiger J. Om serumbehandling af difteri. Hospitalstidende 1898;6:309-25 og 338-50.
5. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ 1948;2:769-82.
6. Cochrane A. Effectiveness and efficiency. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.
7. Feinstein AR. Clinical judgment. Baltimore: Williams and Wilkins, 1967.
8. Feinstein AR. Clinical epidemiology. The architecture of clinical research. Philadelphia: Saunders, 1985.
9. Koran LM. The reliability of clinical methods, data and judgements. N Engl J Med 1975;293:642-6 og 695-701.
10. Galen RS, Gambino SR. Beyond normality. New York: Wiley, 1975.
11. Wulff HR. Rational diagnosis and treatment. (1. eng. udg.). Oxford: Blackwell, 1976.
12. Cochrane Library. Tilgængeligt fra hjemmesiden for The Nordic Cochrane Centre. www.cochrane.dk
13. Daly J. Evidence-based medicine and the search for a science of clinical care. Berkeley: University of California Press, 2005:89-92.

