



LÆKNABLAÐIÐ hefur komið út síðan 1915 og í þessum 100. árgangi blaðsins eru greinar sem ritstjórnin hefur kallað eftir af því tilefni. Höfundar greinanna skrifa um ýmis málefni sem snerta lækna, félagsleg, söguleg og fræðileg.

Framskyggjar slembirannsóknir og þýðing þeirra fyrir framþróun læknisfræðinnar

Guðmundur Þorgeirsson

prófessor í lyflæknisfræði, læknadeild Háskóla Íslands,

lyflækningadeild Landspítala

gudmth@landspitali.is

Guðmundur sat í ritstjórn *Læknaþlaðsins* árin 1983-1990.

Ágrip

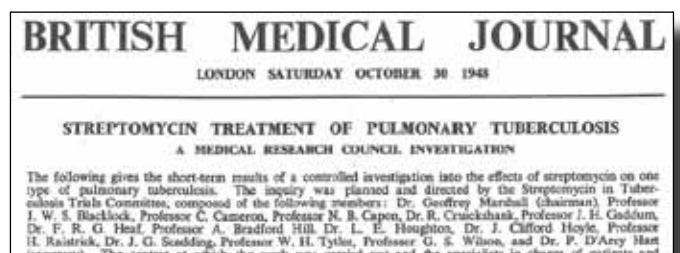
Þótt hin framskyggja slembirannsókn eigi sér ekki langa sögu hefur hún lagt af mörkum nokkuð áreiðanlegt mat á virkni og öryggi fjölmargra lyfja sem hafa haft mikilvæg heilsufarsáhrif. Jafnframt hefur þessi rannsóknaraðferð gerbreytt hugsunarhætti í læknisfræði og skipulagi í heilbrigðisþjónustu. Hún situr efst í virðingarganga þeirra rannsóknaraðferða sem þjóna heilbrigðisvísindum vegna þess að hún hvílir á traustum vísindalegum grunni, gefur upplýsingar um orsakasamband umfram aðrar aðferðir og tryggir betur að rannsóknarhópar séu sambærilegir. Sérstaða

aðferðarinnar er ekki síst sú að tekist er á við sveigð (*bias*) á skipulegan hátt og með skýrum reglum þar sem slembunin, hið framskyggja rannsóknarsnið, og blindun þátttakenda og rannsakenda gegna mikilvægu hlutverki. Samt eru gildir og vandamál við hvert fótmál. Hér er saga rannsóknaraðferðarinnar rakin og aðferðafræðilegum styrkleika og hlutverki í gagnreyndri læknisfræði gerð nokkur skil. Einnig eru takmarkanir og veikleikar og helstu gryfjur á vegi rannsakenda ræddar, sem og ný verkefni sem grillir í við sjónarrönd.

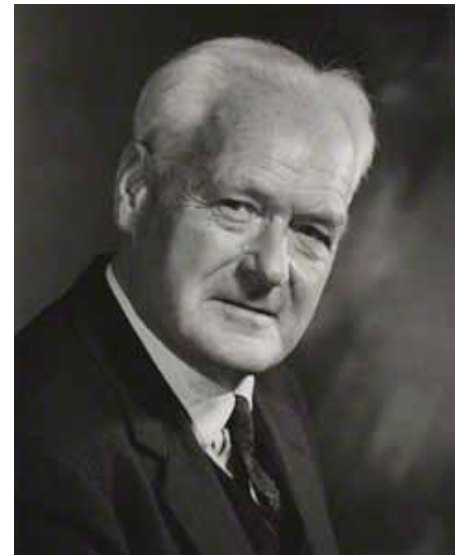
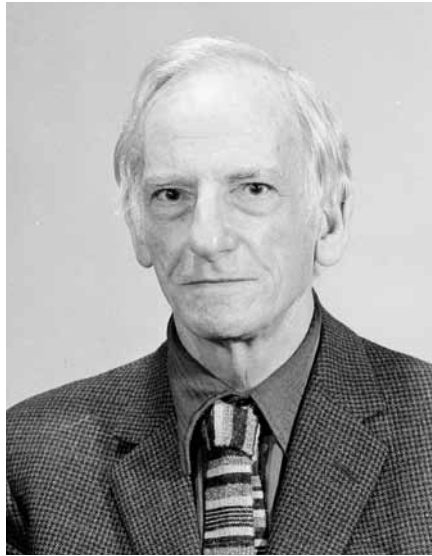
Þegar fyrsta tölublað *Læknaþlaðsins* kom út í janúar 1915 þurfti enn að bíða þess í aldarþriðjung að fyrsta framskyggja slembirannsóknin yrði gerð. Í öðru tölublaðinu er meðal annars að finna eftirfarandi málsgrein: „Við nálega öllum sjúkdómum er til aragrúi af lyfjum. Lyfjafræðin og lyflækningarnar má segja að séu enn á bernskuskeiði. Við vitum í rauninni svo lítið með vissu. Einn mælir með þessu lyfi, annar með hinu. Við verðum í hvert skipti að fara eftir bestu vitund. Hver verður að mynda sér skoðun, bæði eftir eigin reynslu og reynslu annarra.“¹ Síðan hefur mikið vatn til sjávar runnið og gagnreynd læknisfræðileg þekking byggð á traustum vísindalegum grunni hefur margfaldast að umfangi og þar vegur hlutdeild hinnar framskyggju slembirannsóknar þungt. Segja má að eitt stærsta viðfangsefni lækna nú öld eftir að *Læknaþlaðið* hóf göngu sína sé að fylgjast með því gríðarlega magni af upplýsingum og rannsóknarniðurstöðum sem birtast og varða starfið beint. Áætlað hefur verið að um það bil tvær milljónir vísindagreina sem eiga heima í þekkingargrunni heilbrigðisþjónustunnar birtist á hverju ári og að niðurstöður 75 framskyggja slembirannsóknna og 11 kerfisbundinna yfirlitsrannsóknna séu gefnar út á hverjum degi.²

Í vísindaheiminum er lítil ágreiningur um að rannsókn Medical Research Council í Bretlandi á meðferð lungnaberkla með streptó-

mýsini³ (mynd 1) sé fyrsta rannsóknin sem uppfylli öll skilmerki framskyggjar slembirannsóknar, þótt hún eigi sér að sjálfsgöðu undanfara eins og flest vísindaafrek mannsandans.⁴ Slembirannsókn á kíghóstabólusetningum hófst á undan berklarannsókninni en birtist þremur árum seinna.⁴ Berklarannsóknin hafði þá þegar haft mótandi áhrif á vísindalega hugsun í læknisfræði sem urðu síðar gríðarleg (mynd 2). Höfundarnir settu í fyrsta skipti fram hugmyndina um einstaklingsbundna slembun, það er að láta hendingu ráða í hvaða meðferðarhóp einstakir þátttakendur íhlutunarrannsóknar lentu. Þeir kynntu til sögunnar grundvallarhugmyndir sem hafa staðist tímans tönn, eins og upplýst samþykki,



Mynd 1. Fyrsta framskyggja slembirannsóknin birtist í *British Medical Journal* 30. október 1948 og fjallaði um meðferð á berklum með streptómýsini.



Mynd 2. Brautryðjendur á sviði slembirannsóknna. Frá vinstri, Richard Doll, D'Arcy Hart og Bradford Hill.

blindun og siðfræðileg rök fyrir slembun og notkun sýndarlyfs (*placebo control*). Loks birtu þeir niðurstöður sínar í einstaklega vel skrifaðri vísindagrein þar sem aðferð framskyggnar slembirannsóknar var ítarlega sett fram og rökstudd.³ Efasemdamenn voru margir og sérstaklega þótti hugmyndin um samanburðarhóp sem fengi sýndarlyf ógnvekjandi.⁴ Aðferðin öðlaðist þó fljótt sterka stöðu innan læknisfræði og annarra heilbrigðisvísinda. Engu að síður er ólíklegt að nokkur höfundanna né lesendanna hafi séð fyrir hvílíkt reginafl í læknisfræðilegri þekkingarleit þessi rannsóknaraðferð yrði, né hvílíkri stöðu hún myndi ná í heilbrigðis-kerfum flestra landa á nokkrum áratugum.

En hver er þá staða framskyggnar slembirannsóknna í dag? Í fyrsta lagi má segja að niðurstöður slíkra rannsókna séu einhvers konar hæstaréttardómur um tiltekin meðferðarúrræði og mörg dæmi eru um að slembirannsókn hafi hnekkni niðurstöðum annarra rannsóknaraðferða, til dæmis meinalífeðlisfræði, lýsandi faraldsfræði eða tilfellamiðaðra rannsókna.⁵ Í öðru lagi eru niðurstöður framskyggnar slembirannsóknna forsenda nýskráningar lyfja, skráningar nýrra ábendinga fyrir lyfjameðferð og fjölmargra annarra íhlutana. Loks má segja, og ef til vill vegur það þyngst, að framskyggn slembirannsókn sé grundvöllur gagnreyndrar læknisfræði (*evidence based medicine*) og annarrar gagnreyndrar heilbrigðisþjónustu þótt aðrar aðferðir komi einnig við sögu⁵⁻⁷ eins og síðar verður rakið. Notagildi hennar hefur því aukist jafnt og þétt og nær nú til miklu fleiri sviða en í fyrstu þegar allt snerist um samanburð á lyfjum og lyfleysu eða samanburð á tveimur eða fleiri lyfjum. Skurðaðgerðir, geislameðferðir, sjúkrahjálfun, innanæðaaðgerðir með belg og stöðnetum, atferlismeðferðir, mataræði, bólusetningar, mat á aðferðum til sjúkdómsgreiningar og jafnvel forvarnaaðgerðir eins og handþvottur eru dæmi um íhlutanir sem jafnan eru settar undir gagnrýna prófun framskyggnar slembirannsóknna.^{6,7} Svipaðar aðferðir hafa verið notaðar í félagsvísindum, meðal annars við mat á árangri hjálparstarfs í

þróunarlöndum með því að mæla áhrif íhlutunar á fátækt, heilsu, næringarástand og menntun.⁸

Aðferðafræðilegur styrkur

Almennt er viðurkennt að hin framskyggn slembirannsókn sé öflugasta aðferð sem þekktist til að meta hvort orsakasamband sé milli íhlutunar (meðferðar) og meðferðarniðurstöðu (endapunkts). Yfirburðirnir felast fyrst og fremst í því að þegar vel tekst til eru rannsóknarhóparnir eins að öllu öðru leyti en því að þeir verða fyrir mismunandi íhlutun. Hér er því um að ræða tilraun sem fyrirfram er skipulögð til að prófa ákveðna vinnutilgátu. Hún byggir þannig á traustustu forsendum hinnar vísindalegu rannsóknaraðferðar og hugmyndin er í sjálfu sér einföld þótt framkvæmdin sé miklu erfiðari. Þegar niðurstöður slíkrar tilraunar liggja fyrir þarf að glíma við þá staðreynd að þrjár mögulegar skýringar geta verið á niðurstöðunum. Í fyrsta lagi raunveruleg áhrif íhlutunar. Í öðru lagi tilviljun. Í þriðja lagi sveigð eða bjögun (*bias*).⁶ Samkvæmt skilgreiningu er sveigð kerfisbundin bjögun á raunverulegum eða „sönnum“ áhrifum tiltekinnar meðferðar þannig að niðurstöðurnar eru sveigðar frá sannleikanum.^{5,6,10} Þetta nýyrði fyrir erlenda orðið „bias“ tjáir meira en orðið hlutdrægni og er ekki í eðli sínu neikvætt, því sveigð er fyrst og fremst óhjákvæmileg staðreynd. Í vísindarannsóknnum á fólki verður að gera ráð fyrir að sveigð sé alltaf til staðar. Sjúklingarnir vilja virka meðferð og þeir taka þátt í rannsóknnum af því þeir trúu því að nýja lyfið bjóði upp á eitt-hvað nýtt og virkt. Í samanburðarhópum sem fá sýndarlyf hefur oft verið áætlað að viðunandi bati af „meðferðinni“ fáiast hjá 30-40% sjúklinganna.⁶ Þetta hlutfall er að vísu mjög breytilegt og háð aðstæðum en hefur í sumum tilraunum verið enn hærra. Svo sterk geta áhrif jákvæðra væntinga verið. Þótt rannsakendur séu af einlægni að leita sannleikans, vonast þeir að sjálfsgöðu eftir áhuga-verðum niðurstöðum sem í reynd merkir oftast jákvæðum niður-

stöðum. Á hinn bóginn geta bæði þátttakendur og rannsakendur haft neikvæðar væntingar, óttast hjáverkanir og svo framvegis. Í vel skipulagðri og vel gerðri slembirannsókn er horfst í augu við að sveigð er áhrifavaldur í hverri einustu vísindarannsókn og það er grundvallaratriði að lágmarka áhrif hennar. Rannsóknarsnið sem er framskyggt, tryggir að tilviljun ráði skipun í rannsóknarhópa, að hóparnir séu sambærilegir og að hvorki þátttakendur né rannsakendur viti í hvaða íhlutunarhópi hver þátttakandi er, leitast við að lágmarka sveigð (*system error*). Að auki er með tölfræðilegum aðferðum lagt hlutlægt mat á þann breytileika í niðurstöðum sem tilviljun veldur (*random error*). Þar hafa slembirannsóknir þó enga sérstöðu. Sambærilegir rannsóknarhópar og hin skipulega glíma við sveigð er hins vegar sérstök og undirstrikuð í einkunnarorðunum framskyggn (*prospective*), slembun (*randomization*), blindun (*blinded, double blind*) og í samanburði á áhrifum íhlutunar á sambærilega hópa (*controlled trial*). Sú gagnrýni á slembirannsóknir sem síðar verður rædd snýst að verulegu leyti um misbrest í því að lúta þeim skilyrðum sem felast í þessum einkunnarorðum.

Framskyggn rannsókn

Hið framskyggna rannsóknarsnið er viðurkennt grundvallaratriði eins og glöggst kemur fram í hinum ströngu kröfum sem settar hafa verið fram um þetta atriði og snerta alla þætti í skipulagi, framkvæmd og kynningu á niðurstöðum.^{6,10}

1. Rannsóknarspurning skýrt fram sett áður en rannsókn hefst.
2. Endapunktur fyrirfram ákveðin (dánartíðni, innlagnir á sjúkrahús, og svo framvegis).
3. Nákvæmlega skilgreint hverjir koma til greina sem þátttakendur (aldur, kyn, sjúkdómsgreining og fleira) og hvaða skilmerki útiloka þátttöku (ákveðin sjúkdómar, sjúkdómseinkenni eða rannsóknar-niðurstöður).
4. Reglur um tímalengd rannsóknar ákveðnar fyrirfram og einnig á hvaða forsendum megi eða eigi að stöðva rannsóknina.
5. Nákvæmlega skilgreint fyrirfram hvernig skuli unnið úr gögnum, hvaða tölfræðileg skilmerki gilda og hvaða undirhópa þátttakenda eigi að skoða sérstaklega.
6. Þegar rannsókn hefst ber að skrá hana í alþjóðlegan gagnagrunn.¹¹ Þannig er unnið gegn því að neikvæðar niðurstöður eða lítt áhuga-verðar frá einhverju sjónarmiði liggja í þagnargildi (birtingarsveigð, „publication bias“).

Í lok rannsóknar vakna að sjálfsgöðu fjölmargar nýjar spurningar og nýir möguleikar í úrvinnslu. Sem dæmi má nefna að niðurstöður geta gefið tilefni til að bera saman undirhópa, til að athuga samband við nýjar mælistærðir og vekja jafnvel athygli á nýjum endapunktum. Slík úrvinnsluáðferð nefnist „post hoc“-úrvinnsla, það er rannsóknarspurningarnar eru skilgreindar eftir að niðurstöður liggja fyrir. Ef litið er á slíka úrvinnslu sem þátt í að setja fram nýjar vinnutilgátur til að prófa í nýrri rannsókn (*hypothesis generating*) er um að ræða rökrétt skref fram á við í þekkingarleitinni. En slík post hoc-úrvinnsla er ekki hluti af hinni upphaflegu rannsókn heldur hugsanlegt upphaf að nýrri. Þetta snertir grundvallaratriði hinnar vísindalegu aðferðar. Í lok rannsóknar

geta af tilviljun fundist tengsl sem líta út fyrir að vera tölfræðilega marktæk en eru það í raun ekki og endurspeglar því engan raunveruleika. Stundum er talað um að pynta gögnin þar til þau játa þegar í lok rannsóknar er leitað með tölfræðilegum prófum að tengslum milli rannsóknarstærða. Þarna kemur sveigð að sjálfsgöðu við sögu því allir rannsakendur vonast eftir áhugaverðum og „marktækum“ niðurstöðum enda snertir það hagsmunir þeirra og jafnvel tilvist á margvíslegan hátt.

Hér skal aðeins nefnt eitt dæmi til að undirstrika að sérhver framskyggn slembirannsókn svarar eingöngu þeim spurningum sem settar eru fram í upphafi rannsóknar. Svokölluð ELITE-rannsókn¹² var hönnuð til að svara spurningunni hvort meðferð hjartabílaðra sjúklinga með angiotensin II hemlinum lósartan ylli síður skerðingu í nýrnastarfsemi en meðferð með ACE-hemlinum kaptópríl. Svárið við þeirri spurningu gleymdist nánast þegar í ljós kom við úrvinnslu gagnanna að dánartíðni í lósartan-hópnum virtist marktækt lægri en í kaptópríl-hópnum. Þótt niðurstaðan væri kynnt með þeim fyrirvara að hér væri um post hoc-úrvinnslu að ræða og áhrif á dánartíðni hefði ekki verið hluti af upphaflegu rannsóknarspurningunni, höfðu þessi tíðindi samt þau áhrif að þúsundir hjartabílaðra sjúklinga um allan heim voru meðhöndlaðir með lósartan. Vísindamennirnir og lyfjafyrirtækið sem að rannsókninni stóðu tóku ábyrga afstöðu og hönnuðu nýja rannsókn (ELITE II) þar sem spurt var hvort lósartan drægi fremur úr dánarlíkum hjartabílaðra sjúklinga en kaptópríl.¹³ Til þess þurfti miklu stærri rannsókn og kostnaðarsamari, því íhlutunarrannsóknir sem snúast um dánarlíkur þurfa að vera fjölmennari en rannsóknir sem snúast um aðra klíniska endapunkta því íhlutunin hefur aðeins áhrif á hluta dánarorsakanna. Þegar hinni stóru ELITE II-rannsókn lauk lá fyrir nýtt svar: Gagnstætt þeim vísendingum sem post hoc-úrvinnsla fyrri rannsóknar gaf til kynna var enginn marktækur munur á dánartíðni í meðferðarhópunum tveimur en þó aðeins lægri meðal þeirra sem meðhöndlaðir voru með kaptópríli. Þótt öll kurl séu örugglega ekki komin til grafar, er ekki réttlætjanlegt að velja fremur lósartan en kaptópríl í því skyni að bæta horfur hjartabílaðra sjúklinga.

Í þessari sögu voru engin sérstök mistök gerð. Þvert á móti voru viðbrögðin við vísendingum post hoc-úrvinnslunnar ábyrg og vísindalega rökrétt. Sagan áréttar hins vegar mikilvægi hins framskyggna rannsóknarsniðs; að framskyggn slembirannsókn snýst aðeins um þá rannsóknarspurningu sem sett er fram í upphafi rannsóknar en ekki þær spurningar sem vakna þegar niðurstöður liggja fyrir. Þær verður að prófa í nýjum rannsóknum.

Slembun

Slembun snýst um að láta hendingu ráða skipun þátttakenda í rannsóknarhópa, ekki rannsakendur eða þátttakendur. Með því er unnið gegn sveigð⁶ auk þess sem slembun er öruggasta aðferðin til að tryggja að í hópana sem bornir eru saman dreifist jafnt þeir áhrifavaldar, þekktir eða óþekktir, sem áhrif geta haft á niðurstöðurnar; með öðrum orðum að rannsóknarhóparnir séu sambærilegir og eini munurinn sé fölginn í íhlutuninni sjálfri. Segja má að slembun sé eina aðferðin sem dugur til að losna undan áhrifum óþekkttra áhrifa- eða orsakavalda.¹⁴

Lýsandi faraldsfræði fæst einnig við samanburð á hópum en þeir eru jafnan ólíkir á margvíslegan hátt. Þótt þróaðar hafi verið

hugvitsamlegar faraldsfræðilegar aðferðir og tölfræðipróf til að hjálpa til við samanburðinn og leiðréttu fyrir ýmsum breytum sem hafa áhrif, er aldrei unnt að draga fram í dagsljósið alla þætti sem skipta máli og leiðréttu fyrir þeim tölfræðilega. Aðeins eitt dæmi skal hér tilgreint, áhrif E-vítamíns á framvindu kransæðasjúkdóms. Ýmis lífefnafræðileg rök og dýratilraunir benda til þess að andoxunarefnið E-vítamín hamli gegn æðakölkun og hjartasjúkdómum og ítarlegar lýsandi faraldsfræðirannsóknir studdu þá kenningu. Þannig kom í ljós að bæði konur og karlar sem tóku stóra skammta af E-vítamíni voru allt að helmingi síður líkleg til að fá kransæðastíflu en þeir sem tóku engin vítamín. Munurinn hélst þótt tölfræðilega væri leiðrétt fyrir aldursmun og öðrum áhættuþáttum kransæðastíflu eins og kólesteróli, reykingum og hækkuðum blóðþrýstingi.^{15,16} Því var rökrétt að álykta að E-vítamín í stórum skömmtum verndaði gegn kransæðastíflu. Þegar tilgátan var prófuð í framskyggni slembirannsókn þar sem tryggt var að hóparnir í rannsókninni væru eins að öllu öðru leyti en því að annar tók E-vítamín en hinn ekki, reyndist hins vegar enginn munur á nýgengi kransæðastíflu í hópunum.¹⁷ Líklegasta skýringin á þessum gagnstæðu niðurstöðum er sú að taka E-vítamíns sé teikn um holla lífshætti sem ekki hafi verið leiðrétt fullkomlega fyrir í hinni lýsandi faraldsfræðilegu rannsókn og að þessir hollu lífshættir en ekki E-vítamínið hafi verndað gegn kransæðastíflu. Það er gömul saga og ný að fylgni er ekki sama og orsakasamband og þess vegna er slembirannsóknin svo öflugt tæki, því hún leyfir ályktanir um orsakasamband. Enn sem fyrr verður að ítreka að öll kurl eru ekki komin til grafar um E-vítamín og hlutverk oxunar í æðakölkun hefur alls ekki verið afsannað. Samkvæmt bestu vitneskju nútímans er hins vegar ekki hægt að halda því fram að E-vítamín gefið sem lyf eða fæðubótarefni verndi gegn kransæðastíflu.

Blindun

Blindun eins og flest annað í skipulagi hinnar framskyggnu slembirannsóknar snýst um að forðast eða lágmarka sveigð.^{6,7,18} Fyrsta skilyrði blindunar er að sjúklingurinn viti ekki í hvaða meðferðarhópi hann er. Þetta getur verið erfitt í framkvæmd þegar um skurðaðgerð eða þjálfunarprógramm er að ræða og jafnvel lyfjameðferð ef þátttakendur finna greinilega fyrir verkunum lyfsins. Blindun er því ekki auðvelt en oftast mjög mikilvægt skilyrði. Annað skilyrði er blindun meðferðaraðila með tilliti til meðferðar; er rannsóknarsniðið þá tvíblint. Þótt slemmun sé óaðfinnanleg getur vitneskja meðferðaraðila um meðferðina valdið sveigð. Hann hefur skoðanir og væntingar og ber hag sjúklingsins fyrir brjósti. Ómeðvitað berast skilaboð til sjúklingsins. Einnig þarf að taka margs konar ákvarðanir meðan á rannsókninni stendur, ákvarðanir um aðra meðferð eða viðbótarmeðferð, um innlagnir á sjúkrahús, um mat á sjúkdómseinkennum eða hugsanlegum hjáverkunum. Vitneskja læknis um hvaða meðferð tiltekinn einstaklingur fær getur haft áhrif á allar þessar ákvarðanir. Vel heppnuð tvíblindun er því gríðarlega öflugt tæki til að forðast sveigð en má að sjálfsögðu aldrei ganga fyrir öryggi sjúklingsins.

Mikilvægi blindunar hefur nýlega verið ítrekað. Árið 1992 var kynnt til sögunnar rannsóknarsnið sem var framskyggna slembirannsókn með blindu mati á endapunktum en að öðru leyti opin, það er þátttakendur og rannsakendur vissu hvaða meðferð hver einstaklingur fékk.¹⁹ Aðferðin hefur ýmsa kosti fram

yfir tvíblinda rannsókn. Hún er einfaldari og ódýrari og líkist meira venjulegri læknisþjónustu. Ítarleg rannsókn á framkvæmd nokkurra slíkra rannsókna bendir hins vegar til þess að framkvæmdin sé sveigð. Rannsakendur sem ekki voru blindaðir virtust til dæmis meta mögulega endapunkta á mismunandi hátt eftir meðferðarhópum og hafði það að sjálfsögðu bein áhrif á niðurstöður rannsóknarinnar.^{7,18} Ítrekað hefur verið sýnt fram á að ófullkomin blindun eykur eða ýkir meðferðaráhrif.²⁰ Það er því ekki ofsögum sagt að sveigðin er lævis og lipur. Í öllum nýlegum leiðbeiningum um hvernig birta skuli niðurstöður meðferðarprófana er lögð áhersla á að í smáatriðum sé greint frá hvernig blindun sé háttáð og hverjir séu blindaðir en ekki látið nægja að nota orðalag á borð við einblindun, tvíblindun eða þríblindun.^{6,10}

Takmarkanir og vandamál – gagnrýni

Ekki er annars að vænta en að rannsóknaraðferð sem hefur hlotið sess hæstaréttar eða gullstaðals í mati á lyfjum og öðrum læknisdómum fái sinn skerf af gagnrýni, og að sjálfsögðu er mikilvægt að bæði vísindaheimurinn og notendur þekkingarinnar haldi vöku sinni gagnvart göllum og misbrestum í skipulagi og framkvæmd.²¹ Það hefur verið gert svikalaust. Segja má að klínískar slembirannsóknir og hagnýting þeirra á vettvangi gagnreyndrar læknisfræði sé undir smásjá heimsins. Gagnrýnin hefur beinst að öllu ferlinu, allt frá hugmyndinni á bak við aðferðina²² yfir í gagnrýni á skriffinnsku og seinagang sem tefur hagnýtingu mikilvægrar þekkingar í þágu sjúklunga.²³ Hér verður fjallað um helstu gagnrýnisatriði í tveimur köflum, fyrst takmarkanir eða veikleika í aðferðinni sjálfri og síðan misbrestir í framkvæmd.

Takmarkanir eða innbyggðir veikleikar í aðferðafræði slembirannsóknna:

1. Klínískri slembirannsókn er alltaf ætlað að svara spurningu sem skiptir máli í meðferð sjúklunga, annars er hún ekki siðfræðilega réttlætunleg.²⁴ Eðli málsins samkvæmt snúast rannsóknirnar um hópa og meðaltöl en klínískar ákvarðanir eru hins vegar teknar á einstaklingsgrundvelli.²⁵ Hver einasta slembirannsókn svarar bara afmarkaðri spurningu sem takmarkar notagildi hinnar nýju þekkingar við ákveðna hópa sjúklunga og ákveðnar aðstæður. Hvað með eldri sjúklunga eða yngri, veikari eða á einhvern annan hátt öðruvísi? Gilda niðurstöðurnar fyrir önnur lyf úr sama lyfjaflokki, aðra skammta eða þegar önnur lyf eru gefin samtímis? Ógrynni hagnýtra spurning vakna sem snerta nýtanleika (*external validity*) viðkomandi rannsóknar og oft þarf nýja slembirannsókn til að svara slíkum spurningum.
2. Einn stærsti veikleikinn í skipulagi hinna stóru slembirannsóknna nútímans er að þátttakendahóparnir eru mjög ólíkir innbyrðis. Af því leiðir að stór hluti þátttakenda hefur oft ekkert gagn af þátttöku og leggur auk þess ekkert af mörkum til rannsóknarinnar. Bent hefur verið á að hin hefðbundna nálgun að skilgreina eitt tiltekið skotmark fyrir lyfjameðferðina kunni að vera úrelt.²⁶ Erfðafræðirannsóknir síðustu ára hafa leitt í ljós að margir hinna algengustu sjúkdóma eru á margan hátt enn flóknari en menn óraði fyrir og kalla á nýja nálgun. Ef til vill er þetta mikilvægasta gagnrýni sem

fram hefur komið á slembirannsóknirnar því hún byggir á nýjum skilningi á sjúkdómum sem kallar á öðruvísi íhlutunarrannsóknir. En svo má ekki gleyma því að eins mikilvægt og það er að skilja sameindalíffræðilega orsök sjúkdóma nær sá skilningur aldrei fyllilega utan um allan raunveruleikann. Sjúkdómur er flókið tilveru- og reynslusvið þar sem mætast líffræðilegur skilningur og huglæg lífsreynsla.²⁷ Er nokkur von til þess að slembirannsóknir né nokkur önnur rannsóknaraðferð náí utan um þetta allt?

Veikleikar í framkvæmd slembirannsóknna:

1. *Brot á grundvallarreglum.* Þrátt fyrir alþjóðlegt regluverk sem sátt ríkir um eru algengustu frávik í framkvæmd slembirannsóknna sennilega brot á einhverjum af grundvallarreglum aðferðarinnar. Slík brot leiða af sér sveigð og valda því kerfisbundnu frávikum frá sannleikanum.²⁸ Slembun sem ekki er ógagnsæ, ófullkomin blindun, brot á reglunni um að upphafleg skipun í meðferðarhóp haldist þótt meðferð breytist (*intention to treat* sem er ætlað að varðveita slembunina), undirhópar fáí óeðlilega athygli í post hoc-úrvinnslu og loks birtingarsveigð. Allt eru þetta vel þekkt dæmi um bresti í framkvæmd og úrvinnslu slembirannsóknna.^{4,5,20,21} Þá eru ótaldir hagsmunarárekstrar, ekki síst óhófleg afskipti kostunaraðila en einnig akademískir og tilvistarlegir hagsmunarárekstrar (samanber „að kynna eða hverfa“) og að rannsóknir séu stöðvaðar af snemma vegna „fyrirsjáanlegs ávinnings“.²¹
2. *Gallar í skipulagi og tölfraðilegri úrvinnslu.* Ófullnægjandi samanburðarhópar, til dæmis söguleg viðmið, of litlir rannsóknarhópar sem auka hættu á fastheldnismistökum (þá er ályktað að ekki sé munur á hópum þegar í reynd er munur til staðar), ekki leiðrétt fyrir margskoðun gagna, ekki gerður skýr greinarmunur á tölfraðilegri marktækt og klínísku mikilvægi, rangir eða óheppilegir endapunktur og loks vandinn við fjölbættan samanburð þegar íhlutanir eru margar og endapunktur líka, breytileg tímamörk eru notuð og margir undirhópar teknir til athugunar.^{6,21}
3. *Misbrestir í hagnýtingu.* Rannsóknarniðurstöður birtar seint og á ógagnsæjan hátt,^{29,30} sóun á öllum stigum, allt frá skipulagi til framkvæmdar til úrvinnslu, eftirlits og hagnýtingar.³¹ Fyrir vikið eru rannsóknirnar tímafrekar, kostnaðarsamar og óskilvirkar, nýtast sjúklingum ekki sem skyldi og eiga drjúgan þátt í vaxandi kostnaði í heilbrigðisþjónustunni.³² Regluverk og skrifinnnska títuna út og bregða fæti fyrir rannsóknir sem eru mikilvægar fyrir sjúklinga og almennt heilsufar.²³

Gagnreynd læknisfræði

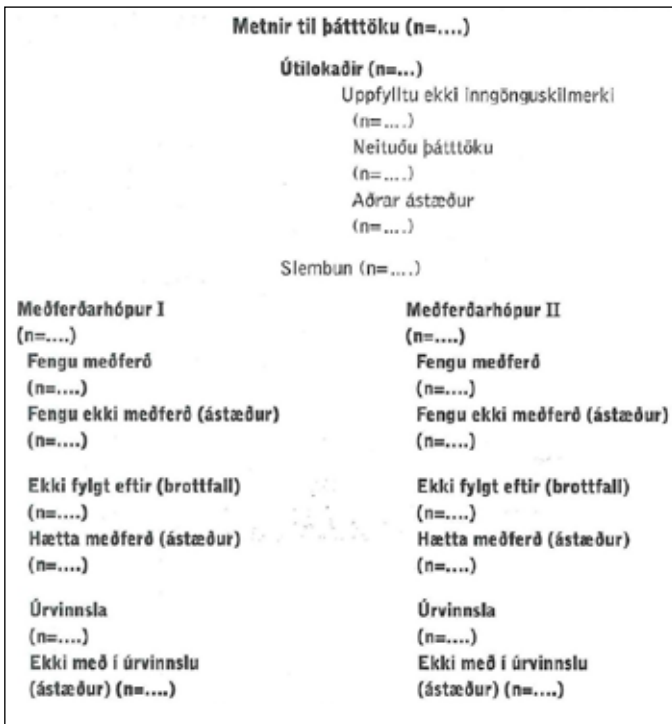
Ekki er nema rúm öld síðan sjúklingar fóru að geta vænst þess að hafa að jafnaði gagn af þeirri læknismeðferð sem á boðstólum var. Fyrir þann tíma var stór hluti allra meðferðarkosta gagnslaus eða jafnvel skaðlegur. Þótt flestir sjúklingar geti vænst þess nú á tímum að hafa gagn af læknisfræðinni, birtast regulega skýrslur um breytileika í meðferð sem erfitt er að finna rök fyrir. Einnig dæmi um hæpna meðferð eða beinlínis ranga og um sívaxandi

kostnað í heilbrigðiskerfinu. Því er það sanngjörn krafa að traustar sönnur séu færðar á gagnsemi þeirrar meðferðar sem veitt er. Með tilkomu framskyggjra slembirannsóknna varð ljóst að unnt var að renna miklu styrkari vísindalegum stöðum en áður undir læknismeðferð. Hugtakið gagnreynd læknisfræði (*evidence based medicine*) var sett fram til að ná utan um þær kröfur sem rétt þótti að gera til heilbrigðisþjónustunnar.³³ Hugmyndin þótti þó lengi róttæk og sætti gagnrýni. Andstæðingarnir bentu á ónákvæmar skilgreiningar og jafnvel voru settar fram áskanir um að það væri ábyrgðarleysi að tala digurbarkalega um svo óljósar hugmyndir.²² Einnig komu fram þau sjónarmið að gagnreynd læknisfræði væri í reynd matreiðslubókarlæknisfræði. Fylgt væri stöðluðum uppskriftum en lífeðlisfræðilegum skilningi væri varpað fyrir róða. Sú tillugsun að taka við fyrirmælum frá einhverjum spekingum fjarri vettvangi virkaði illa á marga. Aðrir töldu hugmyndina illframkvæmanlega.

Þrátt fyrir þessar áhyggjur hefur krafan um að meðferðarúræði byggji á gagnreyndum (vísindalega prófuðum) upplýsingum orðið miðlæg í nútímalæknisfræði ásamt verkfærum sem henni tengjast, safngreiningu (metaanalýsu) og klínískum leiðbeiningum.^{5,7} Nákvæm skilgreining hefur vissulega verið á reiki og sumir höfundar hafa gengið svo langt að flokka eingöngu til gagnreyndrar læknisfræði þá meðferð sem prófuð hefur verið í framskyggjri slembirannsókn.³⁴ Þótt flestir séu sammála um að traustustu upplýsingarnar fáiast með þeirri aðferð, liggja ekki alltaf fyrir slíkar niðurstöður og á sumum sviðum eru slíkar rannsóknir óframkvæmanlegar. Krafa er því oft óraunhæf og úrlausnarefnið óleyt enda gömul saga og ný að oft verður að taka læknisfræðilegar ákvarðanir án þess að fyrir liggja traust gagnreynd rök. Þá verður að grípa til þeirra upplýsinga sem traustastar eru og út á það gengur gagnreynd læknisfræði.³⁵ Óopinber virðingarstigi gagnreyndra rannsóknarniðurstöðna lítur svona út:⁵

1. Samþættar niðurstöður úr mörgum stórum slembirannsóknnum.
2. Ein stór slembirannsókn.
3. Samþætting margra lítilla slembirannsóknna.
4. Ein lítil slembirannsókn.
5. Samþætting margra hóprannsóknna.
6. Ein hóprannsókn.
7. Samþætting margra tilfelliðmiðaðra rannsóknna.
8. Ein tilfelliðmiðuð rannsókn.
9. Samþætting upplýsinga úr mörgum þversniðsrannsóknnum.
10. Ein þversniðsrannsókn.
11. Tilfellarannsókn.

Röðin í virðingarstiganum getur breyst eftir því hvort um er að ræða sjúkdómsgreiningu eða spurningu um horfur eða meðferð. Einhugur er um að slembirannsóknir eigi sæti efst þegar um er að ræða meðferð, vegna þess að slembunin upphæfur sveigð í vali á meðferð og er eina aðferðin sem dugur til að losna undan áhrifum óþekktra áhrifa- eða orsakavalda. Fullyrða má að læknar nútímans verði að þekkja klínískar leiðbeiningar á sínu starfs sviði og stór frávik verða að hvíla á ígrunduðum málefnalegum forsendum. Samt er augljóst að einstaklingsbundnar aðstæður, svo ekki sé talað um einstaklingsbundnar skoðanir, óskir og þrír sjúklinganna, kalla á einstaklingsbundnar ákvarðanir og í við-



Mynd 3. CONSORT-flæðirit. Lýsir tillögum CONSORT-hópsins um hvernig skuli rekja í smáatriðum framgang framskyggnar slembirannsóknar og greina frá fjölda þátttakenda á öllum þrepum rannsóknarinnar þegar efnið er birt.

ureigninni við marga sjúkdóma hafa læknar engar gagnreyndar upplýsingar að styðjast við.

Áskoranirnar eru því margar: Styrkja þarf þekkingargrunninn og tryggja víðtækari, fyllri og vandaðri birtingu á niðurstöðum klínískra slembirannsókna^{5,6} (mynd 3). Mikil áhersla er lögð á víðtækari og eindregnari ástundun gagnreyndrar læknisfræði en tíðkuð hefur verið. Vannýtt þekking liggur óbætt hjá garði í haugum til mikils tjóns fyrir heilbrigðisþjónustuna og skjólstaðinga hennar.²⁶ Þetta er þeim mun bagalegra þar sem ítrekað hefur verið sýnt fram á að klínískar leiðbeiningar byggðar á gagnreyndum upplýsingum úr slembirannsóknum hafi skilað mikilvægum framförum og bætt árangur í meðferð. Í nýlegri rannsókn á bráðu kransæðaheilkenni leiddi 10% framför í því að leiðbeiningum væri fylgt til 10% lækkunar í dánartíðni á spítala.³⁷ Sú staðreynd að margar rannsóknir hafa sýnt stór frávik frá því að besta þekking sé nýtt í þágu sjúklinga er því óásættanleg.³⁸ Margar ástæður hafa verið tilgreindar: Tímaskortur, menn upplifa ógn gegn sjálfstæði í ákvörðunum og starfi, staðbundin rútína á sér alltaf tryggja fylgjendur, gagnreynd þekking er ekki alltaf aðgengileg, ófullnægjandi meðferðarhaldni sjúklinga og svo fjárskortur. Allt gamlir kunningjar. Klínískar leiðbeiningar eru að sjálfsgöðu ekki lög heldur samantekt og samráð sérfróðra aðila. Stundum næst ekki samstaða og fram koma bæði meirihluta- og minnihlutaálit eins og nýlega gerðist við skrif leiðbeininga um meðferð háprýstings.³⁹ Stöðugt bætist við ný þekking og nýr skilningur enda er það eðli vísinda að hnekkja ríkjandi skilningi og ganga síðan feti fram. Hinn raunverulegi veikleiki gagnreyndrar læknisfræði felst hins vegar í því að hver einasta slembirannsókn svarar bara afmarkaðri spurningu sem takmarkar notagildi hinnar nýju þekkingar við ákveðna hópa sjúklinga og ákveðnar aðstæður. All-

ir læknar hafa reynslu af því að þurfa að svara þeirri spurningu hvort upplýsingar úr tiltekinni rannsókn eigi við þann sjúkling sem þeir eru að fást við hverju sinni og öll atriðin sem lúta að einstaklingsbundnum sjónarmiðum setja strik í reikninginn við hagnýtingu upplýsinga sem byggja á meðaltölum. Skoðanir, trú, markmið varðandi líf og heilsu og lífsstíl, afstaða til kostnaðar, óþæginda, sársauka og félagslegra tengsla hafa áhrif á hvernig niðurstöður slembirannsókna sem miðlað er gegnum klínískar leiðbeiningar nýtast.²⁷ Og þegar upp er staðið er markmiðið ekki að taka völdin af sjúklingunum heldur gera þeim kleift að taka upplýstar ákvarðanir byggðar á gagnreyndum upplýsingum.

Hvert stefnir?

Í sögu læknisfræðinnar og læknisfræðirannsókna hefur slembirannsóknin tæpast slitið barnsskónum. Samt hefur hún lagt af mörkum nokkuð áreiðanlegt mat á virkni og öryggi fjölmargra lyfja sem hafa skilað stórbættri heilsu og á stuttum tíma gerbreytt hugsunarhætti í læknisfræði og skipulagi í heilbrigðisþjónustu. Hún situr efst í virðingargarðum þeirra rannsóknaraðferða sem þjóna heilbrigðisvísindum vegna þess að hún hvílir á traustum vísindalegum grunni, gefur upplýsingar um orsakasamband umfram aðrar aðferðir, tryggir betur að rannsóknarhópar séu samþærilegir og tekst á við sveigð á skipulegan hátt og með skýrum reglum. Samt eru gildirur og vandamál við hvert fótmál eins og lýst var í köflunum hér á undan.^{5,6}

Hvernig verður best brugðist við þeim mikilvægu viðfangs-efnum sem hér hafa verið gerð að umtalsefni? Í fyrsta lagi er nauðsynlegt að löggjöf og regluverk um rannsóknir séu skýr og að eftirlitsaðilar hafi burði til að rækja hlutverk sitt án þess að drepa rannsóknarstarfsemina í dröma.^{23,40} Reyndar eru alþjóðlegar reglur um góða hætti við lyfjaprófanir (Good Clinical Trial Practice)^{5,24} ítarlegar regluverk en til eru um flestar aðrar rannsóknaraðferðir. Fagmennska og heiðarleiki rannsóknaraðila er að sjálfsgöðu grundvallaratriði og siðareglum verður að fylgja út í ystu æsar. Þar eru mikilvægustu grundvallaratriðin tvö: Eins og brautryðjendurnir lögðu áherslu á⁴ ber alltaf að setja hagsmuni einstakra þátttakenda ofar vísindahagsmunum rannsóknarinnar. Og klínískum slembirannsóknum er alltaf ætlað að svara spurningum sem skipta máli klínískt og vísindalega, annars eru þær ekki siðferðilega réttlætanlegar. Mikilvæg nýjung til að auka gegnsæi og vinna gegn sveigð er skráning allra íhlutunarrannsókna strax á skipulagsstigi.¹¹

Þótt slembunin sé kjarni aðferðarinnar⁶ dugir hún skammt ein og sér til að tryggja rétta niðurstöðu. Fjöldi þátttakenda verður að vera nægur og framkvæmdin gallalítill, helst gallalaus til að sveigð og tilviljun ráði ekki úrslitum. Því fer minna fyrir litlum rannsóknum með staðgönguendapunktum en áður var, en meira fyrir stórum rannsóknum með einföldu skipulagi og fáum en mikilvægum klínískum endapunktum. Mikil orka hefur farið í viðbrögð við gagnrýni á ósveigjanlegt, óskilvirkt og kostnaðarsamt eðli þessara stóru framskyggnu rannsókna þar sem allt skal ákveðið fyrirfram. Ýmsar tillögur við þessum vanda byggja á sérstakri tölfraðilegri nálgun, Bayesan-tölfraði.^{41,42} Þar er byggt á því lögmáli að allar óþekktar stærðir dreifast eftir einhverjum líkum og í tölfraðiaðferðum sem byggjast á Bayes-lögmáli er óvissa met-

in eftir líkum. Úrvinnsla gagna með slíkri nálgun gerir mögulegt að bregðast við niðurstöðum jafnóðum og þær liggja fyrir. Þetta er sveigjanleg tilraunatilhögun sem gefur fyrirheit um minni og skilvirkari rannsóknir án þess að slegið sé af vísindalegum kröfum.⁴³

Samanburðarrannsóknir á notagildi mismunandi meðferðarkosta (*comparative effectiveness research*) er nýleg nálgun sem ætlað er að styðja klínísk ákvarðanatöku í raunheimi og greiða fyrir hagnýtingu nýrrar þekkingar.⁴² Þá er ekki spurt: Virkar þessi meðferð? Heldur: Er þessi meðferð betri en einhver önnur tiltekin meðferð? Hvaða einstaklingum eða undirhópum innan þátttakendahópsins hentar þessi tiltekna meðferð? Í þessu samhengi er áhugavert að rífa upp að fljótlega eftir að slembun var innleidd sem rannsóknaraferð mun tölfraðingurinn og brautryðjandinn Bradford Hill hafa brugðist við gagnrýni á það vandamál slembirannsóknna að einungis hluti þátttakenda hafi ávinning af meðferðinni með svohljóðandi áskorun: „Segðu mér hvaða skilmerki greina milli þeirra sem svara meðferð og hinna sem ekki svara henni og við munum fella þær upplýsingar inn í skipulag slembirannsóknna.“⁴⁴

Slembirannsókn byggð á íhlutunargagnagrunni (*registry-based randomized trial*) er enn ein nýjung í útfærslu slembirannsóknar sem meðal annars miðar að lækun kostnaðar og umfangs en stuðlar einnig að því að þátttakendur endurspeglir raunheim betur en flestar klínískar slembirannsóknir.^{44,45} Samt er þetta slembuð tilraun sem einangrar orsakatengsl milli meðferðar og afdrifa. Fyrsta rannsókn með þessu sniði var gerð í Svíþjóð og á Íslandi á sjúklingum úr gagnagrunni sem nær yfir allar hjartaþræðingar í báðum löndum (SCAAR).⁴⁴

Heimildir

- Magnússon S. Bannlögin og lækarnir. *Læknablaðið* 1915; 1: 27-29.
- Bastian H, Glazion P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med* 2010; 2:e10000326.
- Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A Medical Research Council Investigation. *BMJ* 1948; 2: 769-82.
- Doll R. Controlled trials: the 1948 watershed. *BMJ* 1998; 317: 1217-20.
- Devereaux PJ, Yusuf S. The evolution of the randomized controlled trial and its role in evidence-based decision making. *J Internat Med* 2003; 254: 105-13.
- Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-94.
- Antman EM. Evidence and education. *Circulation* 2011; 123: 681-5.
- Karlan D, Zinman J. Expanding credit access: using randomized supply decisions to estimate the impacts. *Rev Financial Studies* 2010; 23: 433-64.
- Wulff HR. Stýrða meðferðarprófunin. (Örn Bjarnason þýddi). Í *Rökvís sjúkdómsgreining og meðferð. Inngangsfraði klínískrar ákvarðanatöku*. Íöunn, Reykjavík 1991: 150-73.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *J Pharmacol Pharmother* 2010; 1: 100-7.
- Rennie D. Trial registration. A great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA* 2004; 292: 1359-62.
- Pitt B, Segal R, Martinez F, Meurers G, Cowley AJ, Thomas J, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 249: 747-52.
- Pitt B, Pool-Wilson P, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril, on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
- Hoppe DJ, Schemmisch EH, Morsehead S, Tornetta B, Bhandari M. Hierarchy of evidence. Where observational studies fit in and why we need them. *J Bone Joint Surg* 2009; 91 Suppl.3: 27-32.
- Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-9.
- Rimm EB, Stampfer M, Ascerio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-6.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60.
- Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA*. 2010; 304: 793-4.
- Hanson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded endpoint (PROBE) study; a novel design for intervention trials. *Blood Press*. 1992; 1: 113-9.
- Hopewell S, Boutron I, Altman DG, Ravaud O. Incorporation of assessment of risk of bias of primary studies in systematic reviews of randomized trials: a cross-sectional study. *BMJ* 2013; 3: e003342.
- Loscalzo J. Clinical trials in cardiovascular medicine in an era of marginal benefit, bias and hyperbole. *Circulation* 2005; 112: 3026-9.
- Loughlin M. The search for substance: a quest for the identity-conditions of evidence-based medicine and some comments on Djulbegovic, Guyatt, G.H. and Schcroft, R.E. (2009) *Cancer Control*, 16, 158-168. *J Eval Clin Practice* 2009; 15: 910-4.
- Reith C, Landray M, Devereaux PJ, Bosch J, Granger CB, Baigent C, et al. Randomized clinical trials: removing unnecessary obstacles. *N Engl J Med* 2013; 369: 1061-1065.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997; 277: 925-926.
- Charlton B. Fundamental deficiencies in the megatrial methodology. *Current Controlled Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 2-7.
- Antman E, Weiss S, Loscalzo J. Systems pharmacology, pharmacogenetics, and clinical trial design in network medicine. *Wiley Interdisciplinary Rev. Systems Biol Med* 2012; 4: 367-83.
- Montori VM, Brito JP, Murad MH. The optimal practice of evidence-based medicine incorporating patient preferences in practice guidelines. *JAMA* 2013; 310: 2503-4.
- Kunz R, Oxman AD. The unprictability paradox: review of empirical comparisons of randomized and non-randomized clinical trials. *BMJ* 1998; 317: 1185-90.
- Gordon D, Taddel-Peters W, Marcette A, Antman M, Kaufman PG, Lauer MS. Publication of trials funded by the National, Lung and Blood Institute. *N Engl J Med* 2013; 369: 1926-34.
- Altman DG. Transparent reporting of clinical trials is essential. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1231-5.
- Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1341-5.
- Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, Khoury M, Mcleod MR, Moher D. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 2014; 383: 166-75.
- Guyatt G. Evidence-based medicine: past, present and future. *McMaster Univ Med J* 2003; 1: 27-32.

34. Urschel JD, Goldsmith CH, Tandan VR, Miller JD. Users' guide to evidence based surgery: how to use an article evaluating surgical interventions. *Can J Surg* 2001; 44: 95-100.
35. Sackett DL, Rosenberg WMC, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
36. Newby LK. Applying the evidence in coronary heart disease: a call to action. *JACC* 2014; 63: 547-8.
37. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lyttle BL, Brindis RG, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2006; 295: 1912-20.
38. Shortell SM, Rundall TG, Hsu J. Improving patient care by linking evidence-based management. *JAMA* 2007; 298: 673-6.
39. Wright J, Fine LJ, Lackland DT, Ogedegbe G, Himmelfarb D. Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mmHg in patients aged 60 years or older: The minority view. *Ann Int Med* 2014 doi: 10.7326/M13-2981.
40. Guðmundur Þorgeirsson. Framskyggn, slembuð íhlutunarrannsókn. Í *Handbók í aðferðafræði rannsókna. Rítstjóri Sigríður Halldórsdóttir. Háskólinn á Akureyri* 2013: 407-23.
41. Berry DA. Bayesian clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 27-36.
42. Luce BR, Kramer JM, Goodman SN, Connor JT, Tunis S, Whicher D, et al. Rethinking randomized clinical trials for comparative effectiveness research: The need for transformational change. *Ann Int Med* 2009; 151: 206-9.
43. Mehta C, Gao P, Bhatt DL, Harrington RA, Skerjanec S, Ware JH. Optimizing trial design: sequential, adaptive and enrichment strategies. *Circulation* 2009; 119: 597-605.
44. Fröbert O, Lagerquist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1587-97.
45. Lauer MS, D'Agostino RB. The randomized registry trial – The next disruptive technology in clinical research. *N Engl J Med* 2013; 369: 1579-81.
46. Silverman EK, Loscalzo J. Developing new drug treatments in the era of network medicine. *Clin Pharmacol Therap* 2013; 93: 26-8.
47. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, DeCristofaro A. The quality of healthcare delivered to adults in the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 2635-45.
48. Hlatky MA, Heidenreich P. The year in epidemiology, health services research, and outcome research. *JACC* 2009; 54: 2343-51.

LÆKNADAGAR 2015 19-23. JANÚAR Í HÖRPU



Hugmynd að dagskrá?

Peir sem vilja leggja til efni í dagskrá Læknadaga eru beðnir um að fylla út umsóknarblað á innraneti Læknafélagsins undir TENGLAR og senda til Margrétar Aðalsteinsdóttur magga@lis.is fyrir 10. maí nk.

Undirbúningsnefnd