



Foto: Vogel/Hafl

RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIEN

Pragmatische Ansätze erforderlich

Um Therapiestandards in der allgemeinen medizinischen Versorgung zu etablieren oder weiterzuentwickeln, reichen die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien allein nicht aus.

Stefan N. Willich

Die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien stellen gegenwärtig die Grundlage für die Beurteilung der Wirksamkeit neuer Therapieverfahren dar. Dieser Studientyp steht in der üblichen Evidenzhierarchie wissenschaftlicher Untersuchungen an oberster Stelle, gefolgt von kontrollierten Studien ohne Randomisierung, Kohortenstudien, Fallkontrollstudien, Querschnittstudien und Fallberichten beziehungsweise Expertenmeinungen. Das kontrollierte Studiendesign mit gleichen Versorgungsbedingungen und sorgfältiger Verlaufsbeobachtung für alle Patienten soll quasi experimentelle Bedingungen gewährleisten. Die Randomisierung soll ein Confounding verhindern, das heißt die Verzerrung einer scheinbaren beobachteten Beziehung zwischen zwei Faktoren auf Basis einer dritten Variablen (sogenannter confounder), die mit beiden Faktoren unabhängig

verknüpft ist. Die Verblindung soll für Beobachtungsgleichheit sorgen.

Randomisierte Studien wurden ab der Mitte des 20. Jahrhunderts in der klinischen Medizin eingeführt. So erfolgte die Etablierung von Streptomycin bei der Behandlung von Tuberkulose in einer randomisierten kontrollierten Studie (1). Der Vergleich mit anderen Studientypen erbrachte empirische Belege für die Wertigkeit von verblindeten randomisierten kontrollierten Studien. 1950 hatte eine Pilotstudie zunächst eine Überlegenheit der kardialen Therapie mit Khellin bei Patienten mit Angina pectoris im Vergleich zu Placebo angedeutet, eine nachfolgende doppelblinde Studie hingegen ergab keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen (2). Diese und andere Ergebnisse führten schließlich zur Blütezeit der doppelt verblindeten randomisierten, placebo-kontrollierten Studien ab den 60er-Jahren. Be-

sonders die Studien mit „harten“ Endpunkten wie Mortalität und Morbidität gelten seitdem als richtungweisend bei der Etablierung und Empfehlung klinischer Strategien. Exemplarisch seien große multizentrische Untersuchungen bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen genannt, wie zum Beispiel die Interventionsstudien mit antihypertensiver und thrombolysierender Medikation.

Als entscheidender methodischer Vorteil von randomisierten gegenüber nichtrandomisierten Studien gilt die Reduktion von Confounding. Ein aktuelles Beispiel hierfür ist die Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen, ein zunächst plausibel erscheinender und allgemein etablierter Therapieansatz auf Basis der Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, der dann in der randomisierten WHI-Studie als prognostisch nachteilig entlarvt wurde (3). Die Patientinnen dieser Studie hatten unter Placebo signifikant weniger relevante klinische Ereignisse einschließlich Herzinfarkt, Schlaganfall und Mammakarzinom, verglichen mit Patientinnen unter Hormonersatztherapie. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Studienergebnissen könnte im Sozialstatus als Confounder liegen. So weisen Frauen mit höherem Sozialstatus sowohl ein niedrigeres Herzinfarktrisiko auf und erhalten notorisch häufiger Hormonersatztherapie, verglichen mit Frauen mit niedrigerem Sozialstatus (4).

Begrenzte Aussagekraft

Aus vielen Untersuchungen wurde zunächst eine umgekehrte Beziehung abgeleitet zwischen Qualität der Studienmethodik einerseits und Wirksamkeit der Therapie andererseits (5). Je stringenter die Studienmethodik war, desto schwächere Therapieeffekte schienen sich zu ergeben. Systematische Übersichtsarbeiten zu diesem Thema gaben allerdings kein einheitliches Bild zu dieser Hypothese (6).

Dies führt zu der Frage, ob die randomisierte kontrollierte Studie trotz des Anspruchs, Confounding zu reduzieren und möglichst auszuschalten, nur von begrenzter Aussagekraft ist. Dieser Studientyp weist einige wichti-

ge Charakteristika auf, die sich von der Realität der alltäglichen medizinischen Versorgung unterscheiden:

- Eine randomisierte kontrollierte Studie wird häufig bei einer hochselektionierten Gruppe von Patienten durchgeführt, zum Beispiel bei Patienten mit eher hohem Risiko.

- Unter wissenschaftlichen Perspektiven sind möglichst homogene Patientengruppen anzustreben; möglichst zuverlässige Patienten bei der Durchführung der Studie sind wichtig für eine hohe Compliance und eine erfolgreiche Nachbeobachtung.

- Patienten können die Teilnahme an einer Studie ablehnen oder werden oft gar nicht erst zur Studienteilnahme eingeladen.

- Die Teilnahme eines Studienzentrums beziehungsweise -arztes unterliegt ebenfalls bestimmten Selektionsmechanismen, zum Beispiel bisherige Studienerfahrung und klinische Erfahrung, pekuniäre Anreize.

- Medizinische Ausschlusskriterien von randomisierten kontrollierten Studien sind zum Beispiel ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen oder ausgeprägte Komorbidität.

- Randomisierte kontrollierte Studien werden häufig an akademischen oder wissenschaftlich aktiven medizinischen Zentren durchgeführt, sehr viel seltener dagegen in kleineren Kliniken oder ambulanten Versorgungseinrichtungen.

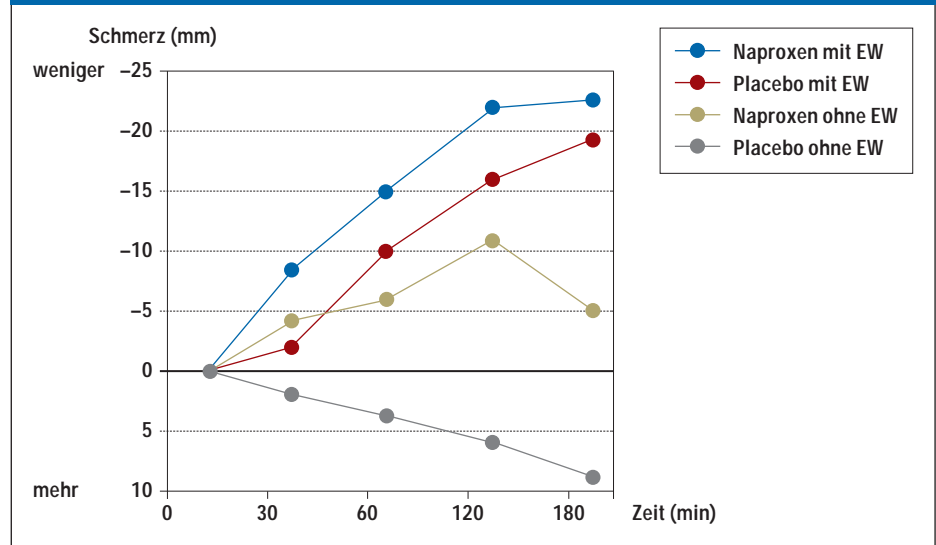
- Studienintervention und -verlauf sowie Endpunkterhebung werden mit Qualitätsmanagement, Monitoring und gegebenenfalls Auditing überprüft.

- Die Studien werden in der methodischen und statistischen Konzeption häufig auf „harte“ Endpunkte ausgerichtet, während weitere, aus Sicht des Patienten möglicherweise relevante Beurteilungskriterien (wie etwa Nebenwirkungen, Lebensqualität, Compliance) nicht ausreichend beurteilt werden.

- Bei begrenzter Studiendauer ist die Übertragbarkeit auf eine langfristige Versorgung chronisch kranker Patienten fraglich.

- Das klar definierte Therapiekonzept kann von dem eher pragmatischen Vorgehen in der allgemeinen medizinischen Versorgung abweichen.

GRAFIK 1



Die Selektionskriterien sind besonders problematisch, betrachtet man die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die allgemeine medizinische Versorgung; denn vermutlich ist der Nutzen der zu überprüfenden Therapie für Patienten, die für die Studienteilnahme nicht geeignet sind, eher höher.

Zur wissenschaftlich schlüssigen Analyse, ob die Therapieergebnisse in randomisierten kontrollierten Studien tatsächlich auf die medizinische Versorgung übertragen werden können und somit einen sinnvollen und zuverlässigen Standard darstellen, wären Untersuchungen erforderlich, die unter den heutigen Bedingungen der Patienteninformation und -zustimmung nicht mehr möglich sind. Der potenzielle Effekt von systematischer Patientenaufklärung auf den Therapieverlauf wurde eindrucksvoll aufgezeigt noch zu Zeiten, bevor Patienteneinverständnis und Pflichtaufklärung zwingend erforderlich waren (7) (Grafik 1). Ohne ihr Wissen wurden hospitalisierte Patienten mit Tumorschmerzen randomisiert in zwei Gruppen mit und ohne Patientenaufklärung über ihre Teilnahme in einer randomisierten doppelblinden placebo-kontrollierten Studie. In der Gruppe mit Patientinformationen waren Naproxen und Placebo jeweils signifikant effektiver als bei den nicht aufgeklärten Patienten. Darüber hinaus wirkte die Patientenaufklärung unterschied-

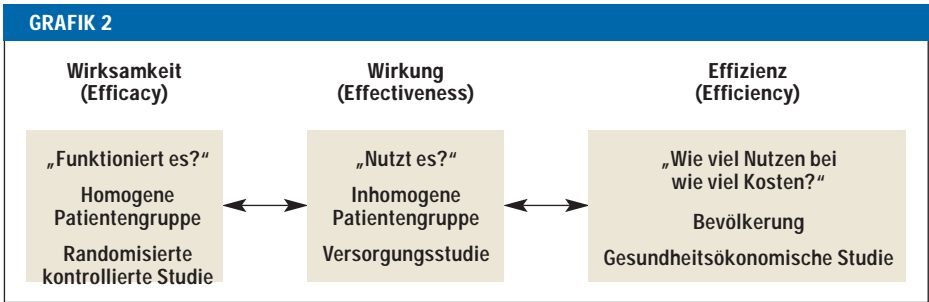
lich hinsichtlich der Differenz zwischen Placebo und Naproxen. Während dieser Unterschied bei Patienten mit Aufklärung sehr klein war, war er bei Patienten ohne Aufklärung deutlich größer.

Vergleich der Studientypen

In mehreren Untersuchungen wurde eine mögliche systematische Diskrepanz zwischen randomisierten Studien und anderen Studientypen überprüft. Eine Studie verglich publizierte Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien mit dem gleichen klinischen Untersuchungsgegenstand (8). Bei fünf untersuchten klinischen Fragestellungen und insgesamt neun evaluierten Studien war das durchschnittliche Ergebnis der Beobachtungsstudien sehr ähnlich zu dem der randomisierten kontrollierten Studien. In einer weiteren Untersuchung wurden insgesamt 136 Studien zu 19 verschiedenen Therapien analysiert (9). In den meisten Fällen waren die Therapieerfolge der Beobachtungsstudien ähnlich zu denen von randomisierten kontrollierten Studien. Nur bei zwei der insgesamt 19 verschiedenen Therapien war ein unterschiedlicher Effekt bei Beobachtungsstudien zu sehen, gemessen am 95-Prozent-Konfidenzintervall für die kombinierten randomisierten kontrollierten Studien. Die konventionelle Evidenzhierarchie scheint zumindest bei den hier untersuchten

Einfluss von Patientenaufklärung auf den Therapieeffekt:

In dieser Studie hatten Patienten mit Aufklärung und Einwilligung (EW) deutlich bessere Therapieeffekte als ohne EW, sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe (adaptiert von 7).



Drei Ebenen für die umfassende Beurteilung einer medizinischen Strategie

Fragestellungen nicht zuzutreffen. Andererseits gibt es medizinische Indikationen, bei denen zwar Wirksamkeitsnachweise randomisierter kontrollierter Studien vorliegen, diese aber in praxisnaher Situation nicht reproduziert werden konnten, zum Beispiel für Thrombolysetherapie beim ischämischen Hirninfarkt (10). Unklar ist, wie solche Diskrepanzen zu werten sind: Ist Thrombolyse bei akutem Schlaganfall generell zu empfehlen auf der Basis randomisierter Studien, oder ist dies nicht sinnvoll, wie Untersuchungen in der medizinischen Routinesituation andeuten?

Goldstandard allein reicht noch nicht

Die randomisierte kontrollierte Studie ist etabliert als der Goldstandard beim Wirksamkeitsnachweis von neuen Therapiemethoden. Fraglich scheint, ob sie auch als Basis für Entscheidungen in der allgemeinen medizinischen Versorgung dienen kann oder ob hierfür zusätzliche Studien der Versorgungsforschung notwendig sind. Beide Studientypen unterscheiden sich in wesentlichen Aspekten (Tabelle). Die randomisierte kontrollierte Studie basiert auf

einem quasi experimentellen Design mit hoher Patienten- und Ärzteselektion sowie der Standardisierung von Abläufen in der Therapie. Die Versorgungsstudie wird im naturalistischen Setting der medizinischen Versorgung durchgeführt, wobei auch hier potenziell randomisiert werden könnte und sollte. Die Patienten und Ärzte sind „typisch“ für die medizinische Versorgung, wie auch der Grad der Standardisierung eher niedrig sein dürfte. Entsprechend den primären Zielen des Wirksamkeitsnachweises bei randomisierten kontrollierten Studien und des Wirkungsnachweises in der Versorgungsstudie werden die primären Endpunkte eher „hart“ oder „weich“, das heißt für die Versorgungssituation des Patienten relevant sein.

In der Konsequenz basieren bisher Konzepte für die medizinische Versorgung, Leitlinienempfehlungen und Lehrinhalte im Wesentlichen auf einem Studientyp mit unklarer Relevanz für die allgemeine Versorgung.

Die umfassende Beurteilung einer medizinischen Strategie setzt Untersuchungen auf drei Ebenen voraus, die sich gegenseitig ergänzen

(Grafik 2). Während die randomisierte kontrollierte Studie als Methode der Wahl für die Etablierung eines neuen Therapieprinzips gilt, sollte die Beurteilung hinsichtlich der Relevanz in der medizinischen Routineversorgung zusätzliche Studien der Versorgungsforschung miteinbeziehen. Hierzu ist eine Klärung notwendig, was mit Wirksamkeit beziehungsweise Effektivität gemeint ist in Bezug auf die jeweilige Erkrankung. Sind es eher harte Endpunkte, oder stehen zusätzliche patientenrelevante beziehungsweise praxisrelevante Endpunkte im Vordergrund, einschließlich Lebensqualität, Nebenwirkungen, Compliance und andere? Dies muss in Projekten der Versorgungsforschung geklärt werden. Hierbei bieten sich sogenannte pragmatische Studientypen an (11). Zusätzlich sind unter budgetären Gesichtspunkten gesundheitsökonomische Studien zur Beurteilung der Effizienz einer medizinischen Strategie sinnvoll.

Besonders aussagekräftig ist die parallele Durchführung von verschiedenen Studientypen zu einer vergleichbaren Fragestellung. So werden heute zunehmend randomisierte kontrollierte Studien und ergänzende Beobachtungsstudien durchgeführt. Die Vorteile dieser Vorgehensweise sind offensichtlich: Auf Basis der randomisierten kontrollierten Studie lässt sich in der Regel beurteilen, ob ein Therapieprinzip überhaupt wirksam ist. Auf Basis der Beobachtungsstudien lässt sich (zumindest mit Einschränkungen) ableiten, welcher Nutzen in der Versorgungsrealität zu erreichen ist. Ferner erlaubt dieses Vorgehen zusätzliche gesundheitsökonomische Analysen zur Beurteilung der Kosten-Nutzen-Relation unter den Bedingungen des jeweiligen Gesundheitssystems.

Natürlich stellt sich die Frage nach adäquaten Anreizen für Partizipation von Patienten und Probanden bei großen Projekten der Versorgungsforschung. Pharmazeutische Unternehmen streben in der Regel mit randomisierten kontrollierten Studien die Zulassung an und sind danach weniger an großen Studien der Versorgungsforschung interessiert. Die öffentlichen Mittelgeber stellen zur

TABELLE

Grundcharakteristika von randomisierten kontrollierten Studien und Studien der Versorgungsforschung

	Randomisierte kontrollierte Studie	Versorgungsstudie
Ziel	Experimentell	Naturalistisch
Design	Wirksamkeit	Wirkung
Patientenselektion	Hoch	Niedrig
Ärzteselektion	Hoch	Niedrig
Standardisierung	Hoch	Niedrig
Endpunkte	Hart	Weich
Primäre Relevanz	Therapieprinzip	Versorgung

Durchführung solcher Studien bisher keine ausreichenden Ressourcen zur Verfügung. Zu überlegen wäre es, die Krankenkassen systematisch miteinander zu beziehen. Als Beispiel sei auf das Modellprojekt Akupunktur hingewiesen, in dem simultan randomisierte und pragmatische, kontrollierte Studien sowie prospektive Beobachtungsstudien und gesundheitsökonomische Analysen durchgeführt wurden zur umfassenden Klärung der Wertigkeit von Akupunktur bei der Behandlung chronischer Schmerzen und anderer Indikationen (12–16). Es erscheint sogar angemessen, die Erstattung in der gesetzlichen Krankenversicherung an die Einwilligung zur Teilnahme an Studien der Versorgungsforschung zu knüpfen. Schließlich wird die medizinische Versorgung des Patienten solidarisch finanziert beziehungsweise mitfinanziert, und somit sollten auch Ergebnisse der Behandlung als Erfahrung und zugunsten zukünftiger Patienten eingebracht werden.

Auch das Medizinstudium sollte bezüglich der Fragestellung, welche Studientypen als Grundlage für medizinische Versorgung relevant sind, ergänzt werden. Bei der Ausbildung zukünftiger Ärzte sollten systematische Kenntnisse und mehr Sensibilität bezüglich der Stärken und Einschränkungen der randomisierten kontrollierten Studien und Versorgungsstudien vermittelt werden. Schon vor längerem wurde davor gewarnt, „evidence-based medicine“ ausschließlich oder einseitig an die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zu knüpfen (17–20).

Randomisierte kontrollierte Studien sind allein keine ausreichende Basis für die Nutzenbewertung von Verfahren und Strategien in der medizinischen Routineversorgung – notwendig sind ergänzende Studien der Versorgungsforschung.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2006; 103(39): A 2524–9

Anschrift des Verfassers
Prof. Dr. med. Stefan N. Willich
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie
und Gesundheitsökonomie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
10098 Berlin
E-Mail: stefan.willich@charite.de

@ Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit3906

KOMMENTAR

Dr. med. Peter Pommer



Zu einem gut organisierten und zertifizierten Qualitätsmanagement (QM) gehört auch, dass zu jedem aufgetretenen Notfall zeitnah ein detailliertes Protokoll erstellt wird, das Grundlage einer Nachbesprechung aller Beteiligten ist. Diese dient dazu, aufgetretene Mängel festzustellen und zu analysieren. Auf dieser Grundlage soll ein Plan aufgestellt werden, wie man diese Mängel in Zukunft vermeiden kann.

In einem konkreten Fall hatte eine ältere Patientin mit schwerer ischämischer

Kardiomyopathie und im Zustand nach mehreren Herzinfarkten eine plötzliche Asystolie erlitten und war trotz suffizienter Reanimationsmaßnahmen, die innerhalb von zwei Minuten einsetzten und über mehr als 50 Minuten ununterbrochen fortgeführt wurden, verstorben.

Bei der Analyse des Ablaufes stellten sich einige verbesserungswürdige Details heraus. Es wurde protokolliert: suboptimale Funktion des transportablen Absauggerätes; Transportliege, deren Höhe für eine Fortführung der Herzdruckmassage zumindest nicht optimal war; Hindernisse auf dem Transportweg zur Intensivstation. Aber selbst ein optimaler Versorgungsablauf hätte bei diesem konkreten Fall nichts am deletären Ausgang geändert.

FEHLERMANAGEMENT

Mit einem Bein im Gerichtssaal

Ein versierter Jurist hätte jedoch, von Angehörigen beauftragt, zumindest ein teilweises Organisationsverschulden durch nicht ganz optimale Bedingungen bei der Reanimation konstruieren und so die Klinik in beträchtliche Schwierigkeiten bringen können – vor allem im Sinne einer finanziellen Schadenersatzforderung.

Am Ende der Nachbesprechung wurde deshalb diskutiert, inwieweit dieses Protokoll im juristischen Streifland her-

ausgabepflichtig sei. Von juristischer Seite kam daraufhin der eindeutige Rat, ein solches Protokoll völlig zu anonymisieren oder gegebenenfalls auch nur als Protokoll einer Notfallübung zu tarnen. Dies ist eigentlich eine klare Aussage dahingehend, dass das QM-Protokoll gegen die beteiligten Ärzte verwendet werden könnte.

Wenn es nicht gelingt, an dieser Rechtslage etwas zu ändern, wird niemand öffentlich oder auch nur im Mitarbeiterkreis es wagen, Fehler und Unvoll-

kommenheiten, gleich ob selbst oder von dritter Seite verursacht, zu thematisieren.

Da man bekanntlich aus Fehlern am nachhaltigsten lernt, bleibt so den Ärzten das wichtigste und effektivste Mittel verwehrt, die Qualität ihrer medizinischen Arbeit kontinuierlich zu verbessern. Genau das soll aber erreicht werden – und dies funktioniert eben nur auf dem Weg analytischer und konstruktiver Selbstkritik, die uns jeden Tag begleitet.

Solange die Ärzte bei diesem Bemühen ständig mit einem Bein im Gerichtssaal stehen, wird sich das nicht realisieren lassen.

Gesundheitspolitik und ärztliche Selbstverwaltung sollten sich um eine Lösung dieses Problems bemühen. Vorstellbar wäre zum Beispiel die Schaffung eines ärztlichen Solidarfonds, aus dem heraus Schadenersatzforderungen, die ausgehend von solchen Qualitätssicherungsmaßnahmen entstehen, beglichen werden; denn diese Forderungen werden sicherlich nicht ausbleiben. Einer Kriminalisierung betroffener Ärzte und deren Mitarbeiter muss aber – sofern kein grob fahrlässiges oder unethisches Verhalten vorliegt – vorgebeugt werden. ■

RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIEN

Pragmatische Ansätze erforderlich

LITERATUR

1. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *BMJ* 1948; 2: 769–82.
2. Greiner T, Gold H, Cattell M, Travell J, Bakst H, Rinzler SH, Benjamin ZH, Warsaw LJ, Bobb AL, Kwit NT, Modell W, Rothendler HH, Messelöf CR, Kramer ML: A method for the evaluation of the effects of drugs on cardiac pain in patients with angina on effort. A study of Khellin (Visamin). *Am J Med* 1950; 9: 143–55.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
4. Eberhard S, Keil T, Kulp W, Greiner W, Willich SN, v Schulenburg JM: Hormone und Hormonanaloga zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause. *DIMDI* 2006 (in Druck).
5. Kaptchuk TJ: Powerful placebo: the dark side of the randomized controlled trial. *Lancet* 1998; 351: 1722–5.
6. Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomized and non-randomized clinical trials. *BMJ* 1998; 317: 1185–90.
7. Kaptchuk TJ: The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: Gold standard or golden calf? *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 541–9.
8. Concato J, Shah N, Horwitz RJ. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342: 1887–92.
9. Benson K, Hartz AJ: A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878–86.
10. Grunwald IQ, Struffert T, Dorenbeck U, Papanagiotou P, Reith W. Aktuelle Studienlage bei der Behandlung des akuten, ischämischen Infarkts. *Radiologe* 2005; 45: 399–403.
11. Roland M, Torgerson DJ: Understanding controlled trial: what are pragmatic trials? *BMJ* 1998; 316: 285.
12. Witt C, Brinkhaus B, Jena S, Selim D, Löbel S, Willich SN: Modellvorhaben Akupunktur der Techniker Krankenkasse und der dem Modellprojekt beigetretenen Krankenkassen. *Z Ärztl Fortbild Qualität* 2004; 98: 473–5.
13. Melchart D, Streng A, Reitmayr S, Hoppe A, Weidenhammer W, Linde K: Programm zur Evaluation der Patientenversorgung mit Akupunktur (PEP-AC) – Die wissenschaftliche Begleitung des Modellvorhabens der Ersatzkassen. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2004; 98: 471–3.
14. Diener HC, Krämer J, Wippermann F, Molsberger A, Schäfer H, Victor N, Trampisch HJ, Zenz M: Die gerac Akupunktur Studien – German acupuncture trials. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2004; 98: 468–71.
15. Witt C, Brinkhaus B, Jena S, Selim D, Straub C, Willich SN. Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit der Akupunktur. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(4): A 196–202.
16. Melchart D, Streng A, Hoppe A, Jürgens S, Weidenhammer W, Linde K: Akupunktur bei chronischen Schmerzen. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(4): A 187–95.
17. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71–2.
18. Feinstein AR, Horwitz RJ. Problems in the „evidence“ of „evidence-based medicine“. *Am J Med* 1997; 103: 529–35.
19. Sehon SR, Stanley DE: A philosophical analysis of the evidence-based medicine debate. *BMC Health Services Research* 2003; 3: 14.
20. Holmes D, Murray SJ, Perron A, Rail G: Deconstructing the evidence-based discourse in health sciences: truth, power and fascism. *Int J Evid Based Healthc* 2006; 4: 180–6.