
Andre veier til kunnskap enn gjennom randomiserte studier

DEBATT

THOR WILLY RUUD HANSEN

t.w.r.hansen@medisin.uio.no

Thor Willy Ruud Hansen er dr.med., spesialist i barnesykdommer og professor emeritus ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Randomiserte, kontrollerte og blindede studier er gullstandarden i evidensbasert medisin. Men det er ikke gull alt som glimrer, heller ikke i medisinsk forskning.

Evidensbasert medisin og de metodene som særlig knyttes til begrepet, har uten tvil vært et stort framskritt i medisinsk forskning. Men også studier basert på gullstandarden, med randomisering og blinding, kan feile på målet, eller til og med være ubrukelige under visse omstendigheter. Kritiske spørsmål er like nødvendige i slike studier som i annen forskning.

Nytten av lys (fototerapi) for å behandle gulsott hos nyfødte ble oppdaget for mer enn 60 år siden [\(1\)](#). Nå vet vi mye mer om hvordan slik behandling virker, både biologisk og fysiologisk [\(2\)](#). Men hvilke bilirubinverdier som skal utløse behandling, vet vi fortsatt ikke med sikkerhet. Og de ulike tabellene og grafene som vi bruker for formålet, er primært basert på prinsippet «tenk på et tall».

For vi har bare ett tellbart og klinisk relevant resultatmål i denne sammenhengen, og det er barn med kjerneikterus og livslang, alvorlig hjerneskade. En blindet, randomisert og kontrollert studie av behandlingsgrensene er både statistisk og etisk umulig. Forekomsten av kjerneikterus i industrialiserte land er nå rundt 0,5–1,3/100 000 nyfødte [\(3\)](#). Og hvem ville finne på å randomisere barn til en studie der vi skulle telle en alvorlig komplikasjon som vi lett kan unngå?

«Hvem ville finne på å randomisere barn til en studie der vi skulle telle en alvorlig komplikasjon som vi lett kan unngå?»

Før man oppdaget fototerapi var utskiftningstransfusjon den eneste mulige behandlingsmetoden og ble i starten bare brukt ved blodgruppeimmunisering. Prosedyren har, etter innføringen av rhesus-profylakse, blitt svært sjelden i vår del av verden. I 1991 ble det publisert en studie der man vellykket hadde gitt høydose immunglobulin intravenøst for å unngå utskiftningstransfusjon hos tre nyfødte med hyperbilirubinemi på grunn av blodgruppeimmunisering (4). Barna hadde først fått fototerapi uten effekt. Senere har flere mindre studier bekreftet effekten av denne behandlingen. To randomiserte, placebokontrollerte studier, gjennomført tjue år senere med til sammen 172 nyfødte, viste derimot ingen slik effekt (5, 6). En kritisk vurdering av studiene tilsier imidlertid at man ikke kunne forvente å påvise noen effekt (7). Studiene tok ikke hensyn til grad av hyperbilirubinemi, og en betydelig subgruppe ble transfusjonsbehandlet intrauterint. Til tross for dette danner disse studiene hovedgrunnlaget for at intravenøst immunglobulin som behandlingsprinsipp ble feilaktig forkastet både i en Cochrane-oversikt og i ferske internasjonale retningslinjer (8, 9).

«Gyldig og viktig kunnskap lar seg fortsatt finne uten randomiserte, kontrollerte og dobbeltblindede studier»

Gyldig og viktig kunnskap lar seg fortsatt finne uten randomiserte, kontrollerte og dobbeltblindede studier. Et eksempel på det er de norske legene Jervell og Lange-Nielsen, som identifiserte og publiserte kasuistikker som utløste en omfattende forskningsvirksomhet rundt om i verden (10). Senere ble både kromosomfeilen og patofysiologien bak hørselstapet og hjerterytmeforstyrrelsen ved Jervell og Lange-Nielsens syndrom identifisert.

Fire norske barneleger har bidratt til en tilsvarende kjede av erkjennelser gjennom sine publikasjoner av kasuistikker, henholdsvis Berardinelli-Seips syndrom, Imerslund-Gräsbecks syndrom, Aagenæs' syndrom og Aarskog-Scotts syndrom.

Ikke alle spørsmål lar seg studere med randomiserte, kontrollerte og dobbeltblindede forsøk, og det er avgjørende å ha forstått biologien i det man studerer før man starter slike studier.

REFERENCES

1. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. Lancet 1958; 1: 1094–7. [PubMed][CrossRef]
2. Hansen TWR, Maisels MJ, Ebbesen F et al. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice - from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. J Perinatol 2020; 40: 180–93. [PubMed][CrossRef]

3. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C et al. Rates of extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus in children and adherence to national guidelines for screening, diagnosis, and treatment in Sweden. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e190858. [PubMed][CrossRef]
 4. Sato K, Hara T, Kondo T et al. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for neonatal immune haemolytic jaundice due to blood group incompatibility. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 163–6. [PubMed][CrossRef]
 5. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011; 127: 680–6. [PubMed][CrossRef]
 6. Santos MC, Sá C, Gomes SC et al. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. *Transfusion* 2013; 53: 777–82. [PubMed][CrossRef]
 7. Hansen TWR, Akkøk CA, Wathcko JF. International guidelines regarding the role of IVIG in the management of RhD- and ABO-mediated haemolytic disease of the newborn – reconsidering the recommendations. *Br J Haematol* 2022; 199: 452–3. [PubMed][CrossRef]
 8. Zwiers C, Scheffer-Rath MEA, Lopriore E et al. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD003313 (Review).. [PubMed][CrossRef]
 9. Lieberman L, Lopriore E, Baker JM et al. International guidelines regarding the role of IVIG in the management of Rh- and ABO-mediated haemolytic disease of the newborn. *Br J Haematol* 2022; 198: 183–95. [PubMed][CrossRef]
 10. Hem E, Gjesdal KT, Tranebjærg L et al. Historien om Jervell og Lange-Nielsens syndrom. *Tidsskr Nor Legeforen* 2024; 144: 1226–32. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 24. februar 2025. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.25.0033

Mottatt 16.1.2025, første revisjon innsendt 28.1.2025, godkjent 30.1.2025.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 20. mars 2026.