

Publisher's version

Authors: Korppi Matti, Hirvonen Mikko, Koponen Petri, Juvonen Mari, Enden Kira, Ahtiainen Krista, Suursalmi Piia, Pironetti Riina, Salonsaari Tiina, Kivistö Juho, Ojala Riitta, Kaila Minna, Tammela Outi

Name of article: Näyttöön perustuvan lääketieteen menetelmät erikoistumiskoulutuksessa: esimerkkinä neonatologinen ongelma

Year of publication: 2009

Name of journal: Duodecim

Volume: 125

Number of issue: 24

Pages: 2715-2719

ISSN: 0012-7183

Discipline: Medical and Health sciences / Gynaecology and paediatrics

Language: fi

School/Other Unit: School of Medicine

URL:

http://www.duodecimlehti.fi/web/guest/etusivu?p_p_id=dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku&p_p_action=1&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_spage=%2Fportlet_action%2Fdlehtihakuartikkeli%2Fviewarticle%2Faction&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_tunnus=duo98475&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_p_frompage=haku&dlehtihaku_view_article_WAR_dlehtihaku_hakusana=n%C3%A4ytt%C3%B6%C3%B6n+perustuvan+l%C3%A4%C3%A4ketieteen+menetelm%C3%A4t

URN: <http://urn.fi/urn:nbn:uta-3-819>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

Näyttöön perustuvan lääketieteen menetelmät erikoistumiskoulutuksessa: esimerkkinä neonatologinen ongelma

Erikoislääkärin tutkinnon yhtenä tavoitteena on perehdyttää erikoistuva lääkäri tulevan erikoisalansa tieteelliseen kirjallisuuteen. Kuvaamme koulutushankkeen, jossa lastentauteihin erikoistuvat lääkärit kokosivat ja arvioivat nykyisen tutkimustiedon keskosien avoimen valtimotiehyen sulkemisesta. Kirjoituksen pääpaino on selvitettävien kysymysten asettamisessa, tarvittavan tiedon hankinnassa, näytönasteen arvioinnissa ja siinä, kuinka luotettavasti nykyisillä tiedoilla kysymyksiin voidaan vastata. Suosittelemme näyttöön perustuvan lääketieteen koulutuksen järjestämistä erikoistuville lääkäreille todellisten, kliinisesti tärkeiden kysymysten ratkaisuun pyrkivinä hankkeina.

Erikoislääkärikoulutuksen tavoitteena on antaa valmiudet erikoislääkärin tehtäviin, ammattitaidon ylläpitämiseen ja oman erikoisalan kehittämiseen sekä perehdyttää erikoisalan tieteelliseen tietoon (Asetus erikoislääkärikoulutuksesta 678/1998). Erikoislääkärin tutkintoon kuuluu viisi tai kuusi vuotta kliinistä työskentelyä ja siihen liittyvää jatkuvaa toimipaikkakoulutusta, vähintään 80 tuntia kurssimuotoista teoreettista koulutusta ja valtakunnallinen kuulustelu.

Perinteisesti tieteelliseen tietoon on perehdytty siten, että pääpaino on ollut tiedon omaksumisessa ja välittämisessä – ei sen kriittisessä arvioinnissa. Näyttöön perustuvan lääketieteen (NPL) menetelmät tarjoavat työkaluja tutkimustiedon hankintaan, kriittiseen arviointiin

ja soveltamiseen (Kaila ja Korppi 2002, Straus ym. 2005, Guyatt ym. 2008). Systemoidut katsaukset ja niiden pohjalta laaditut hoito-ohjeet ovat tärkeitä esimerkkejä NPL:n soveltamisesta käytännön kliiniseen työhön (Käypä hoito-käsikirja 2007, www.kaypahoito.fi).

TAYS:n lastenkliniikassa aloitettiin NPL:n koulutus erikoistuville lääkäreille kymmenen vuotta sitten. Samoihin aikoihin käynnistettiin NPL:n opettaminen lääkärin peruskoulutuksessa kaikissa tiedekunnissa (Niemi-Murola ym. 2006). Noin kerran kuukaudessa pidetyissä lääkärikokouksissa on harjoiteltu tieteellisten artikkelien arviointia, esitelty systemoituja katsauksia ja käyty läpi NPL:n menetelmiä. Lisäksi on pyritty selvittämään käytännöllisiä hoitoon liittyviä ongelmia.

Keskosien avoimen valtimotiehyen sulkeminen on keskeinen, edelleen osittain ratkaisematon hoidollinen ongelma. Kuvaamme, miten tutkimustieto hankittiin, miten ratkaistavat kysymykset määritettiin, ja miten niihin vastattiin löydetyt tutkimustiedon perusteella.

Alustavien kysymysten muotoilu

Työryhmässä oli neljä lastentautien erikoislääkärinä sekä kaksi vaihtuvaa lastentauteihin erikoistuvaa lääkärinä. Kysymykset muotoiltiin suhteellisen väljästi:

1) Milloin ja mitkä potilaat on syytä hoitaa? Ehkäisevä hoito? Avoimeksi todetun valtimotiehyen hoito? Vain oireita aiheuttavan valtimotiehyen hoito? 2) Mikä lääke valitaan? 2715

Valtimotiehyen ehkäisevä sulkeminen

Cochrane-katsaukseen keskosen valtimotiehyen ehkäisevästä sulkemisesta (Fowlie ja Davis 2002) hyväksyttiin 19 satunnaistettua, kontrolloitua tutkimusta. Niiden aineistoissa oli yhteensä 2 872 keskosta, joita oli hoidettu indometasiinilla 24 tunnin kuluessa syntymästä. Meta-analyysin mukaan indometasiinihoito vähensi oireita aiheuttavan valtimotiehyen esiintymistä (OR 0,44 ja LV 0,38–0,50), kirurgisen hoidon tarvetta (OR 0,51 ja LV 0,37–0,71) ja vaikeiden aivoverenvuotojen esiintymistä (OR 0,66 ja LV 0,53–0,82). Muista eduista tai pitkäaikaisista vaikutuksista ei saatu näyttöä.

Toiseen Cochrane-katsaukseen hyväksyttiin kolmen tutkimuksen 97 keskosta, joiden valtimotiehyt oli todettu avoimeksi mutta ei oireita aiheuttavaksi (Cooke ym. 2003). Meta-analyysin mukaan oireita aiheuttavan valtimotiehyen esiintyminen väheni (OR 0,36 ja LV 0,19–0,68), mutta muista eduista ei saatu näyttöä.

Indometasiini vai ibuprofeeni? 3) Hoidon vaikutus aivoverenvuodon ilmaantuvuuteen?

Tiedon hankinta

Tutkimustiedon hakeminen suunniteltiin yhdessä lääketieteellisen kirjaston informaatikon kanssa. Tiedon hankinnassa käytettiin Medline-Ovid-tietokantaa käyttäen MeSH-termejä (medical subject headings). Sähköisten tietokantojen edellyttämien hakutermin muotoilussa käytettiin Termix-ohjelmaa, joka mm. kääntää suomenkielisiä termejä englanniksi ja englanninkielisiä suomeksi. Esimerkiksi avoin valtimotiehyt kääntyy tietokantojen käyttämäksi termiksi ”ductus arteriosus, patent”.

Tiedonhankinta rajoitettiin alkamaan vuodesta 2000 ja rajattiin artikkeleihin, jotka kuuluvat luokkiin “evidence-based medicine reviews”, “systematic reviews”, “meta-analyses”, “randomized controlled trials” ja “multi-center studies”.

Keskosten avoimen valtimotiehyen ehkäisevästä hoidosta löytyi kaksi systemoitua katsausta 2000-luvun alusta (Fowlie ja Davis 2002, Cooke ym. 2003). Ensin mainittuun oli otettu kaikki tutkimukset, jälkimmäiseen vain ne joissa valtimotiehyt oli todettu avoimeksi kaikukuvauksella. Avoimen valtimotiehyen varhaisen ja myöhäisen hoidon vertaamisesta löytyi monikeskustutkimus vuodelta 2001 (van Overmeire ym. 2002). Indometasiinin ja ibuprofeenin vertailusta löytyi monikeskustutkimus vuodelta 2000 (van Overmeire ym. 2000), meta-analyysi vuodelta 2005 (Thomas ym.) ja tuore systemoitu katsaus vuodelta 2008 (Ohlsson ym.). Indometasiinin vaikutuksesta aivoverenvuotoihin löytyi satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus vuodelta 2001 (Schmidt ym.) ja ibuprofeenin vaikutuksesta satunnaistettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus vuodelta 2004 (van Overmeire ym.). Työryhmä keskusteli hakutuloksesta, ja mukaan valittiin yksi ennen vuotta 2000 julkaistu monikeskustutkimus (Ment ym. 1994).

Ensimmäisessä kokouksessa esiteltiin tutkimustiedon hankintaa, artikkelien valintaa ja lyhyesti artikkelien päätuloksia. Seuraavien kokousten aiheiksi valittiin keskosen valtimotiehyen ehkäisevä sulkeminen, lähteinä kaksi Cochrane-katsausta (Fowlie ja Davis 2002, Cooke ym. 2003), indometasiinin ja ibuprofeenin vertailu, lähteenä tuore Cochrane-katsaus (Ohlsson ym. 2008), sekä keskosten aivoverenvuotojen esiintyminen, lähteinä kolme monikeskustutkimusta (Ment ym. 1994, Schmidt ym. 2001, van Overmeire ym. 2004).

Valtimotiehyen ehkäisevä sulkeminen

Valtimotiehyen sulkemiseksi annettu ehkäisevä hoito vähensi oireita aiheuttavan valtimotiehyen esiintymistä (Fowlie ja Davis 2002). Tulos oli sama, kun analyysiin hyväksyttiin vain tapaukset, joissa valtimotiehyt oli todettu kaikukuvauksella avoimeksi (Cooke ym. 2003). Kliinisissä tutkimuksissa ensisijaisen päätetapahtuman pitäisi kuvata potilaan paranemista, jolloin oireita aiheuttavan valtimotie-

hyen esiintyvyyden väheneminen ei ole riittävä näyttö hoidon kliinisestä hyödyistä.

Käydyssä keskustelussa korostuivat lääkehoidon haitat. Keskosten indometasiinihoitoon ilman sydämen kaikututkimukseen perustuvaa diagnoosia liittyy tiettyjä riskejä. Esimerkiksi sydänviat joissa verenkierto riippuu valtimotiehyen avoimuudesta, pitäisi ennen hoitoa olla suljettu pois. Indometasiinilla saattaa olla haitallisia vaikutuksia, joista tunnetuin on virtsanerityksen väheneminen (Fowlie ja Davis 2002). Valtimotiehyen sulkeutuminen aiheuttaa muutoksia myös aivojen ja suoliston verenkierrassa.

Laajemman Cochrane-katsauksen (Fowlie ja Davis 2002) tulokset perustuivat pääosin kahteen suureen tutkimukseen, jotka muodostivat päätetapahtuman mukaan 55–68 % meta-analyysin potilaista (Ment ym. 1994, Schmidt ym. 2001). Vanhimmat tutkimukset olivat vuodelta 1985, jonka jälkeen keskosten tehohoito ja ennuste ovat muuttuneet oleellisesti. Toisen systemoidun katsauksen potilasmäärä oli liian pieni luotettavien päätelmien tekemiseen (Cooke ym. 2003). Sittenmin on julkaistu yksi monikeskustutkimus, jossa verrattiin varhaista ja myöhäistä indometasiinihoitoa yhteensä 127:llä ennen raskausviikkoa 31 syntyneellä keskosella, joilla valtimotiehyt oli todettu avoimeksi (van Overmeire ym. 2001). Sen mukaan varhainen hoito tehosti valtimotiehyen sulkeutumista, mutta näyttöä muusta hyödyistä ei saatu.

Indometasiinin ja ibuprofeenin vertailu

Sekä indometasiini että ibuprofeeni ovat tehokkaita avoimen valtimotiehyen sulkemisessa, mutta indometasiinilla hoidettaessa on esiintynyt enemmän haitallisia vaikutuksia munuaisten toimintaan (Thomas ym. 2005, Ohlsson ym. 2008). Keskustelussa korostettiin sitä, että kummankin lääkkeen munuaisvaikutukset ovat ohimeneviä. Indometasiiniryhmissä kuvattujen haittojen esiintyvyys 14–20 % tuntuu suurelta kliiniseen kokemukseen verrattuna. Osalle potilaista ibuprofeenia oli annettu suun kautta, mikä on selkeä sekoitta-

Indometasiinin ja ibuprofeenin vertailu

Cochrane-katsaukseen indometasiinin ja ibuprofeenin vertailusta avoimen valtimotiehyen hoidossa hyväksyttiin 15 tutkimusta, joiden aineistoissa oli yhteensä 740 keskosta (Ohlsson ym. 2008). Aikaisemmin julkaistuun monikeskustutkimukseen osallistui viisi sairaalaa, ja niiden aineistoissa oli yhteensä 148 keskosta (van Overmeire ym. 2000). Meta-analyysiin, johon edellä mainittu tutkimus sisältyi (Thomas ym. 2005), hyväksyttiin yhdeksän tutkimusta ja 566 keskosta.

Monikeskustutkimuksen ja meta-analyysin tulokset olivat hyvin yhtenevät. Tehon suhteen indometasiini ja ibuprofeeni eivät eronneet toisistaan. Sen sijaan ibuprofeeni aiheutti vähemmän kreatiniinipitoisuuden kasvua (pitoisuuksien keskiarvojen erotus 8,2 µmol/l, LV 3,2–13,3) ja harvemmin vähentynyttä virtsaneritystä (OR 0,22 ja LV 0,09–0,51) kuin indometasiini (Ohlsson ym. 2008).

va tekijä. Ibuprofeenin käyttöön saattaa liittyä harvinainen mutta erittäin vakava haittavaikutus pulmonaalinen hypertensio.

Hoidon vaikutus aivoverenvuotojen esiintymiseen

Indometasiinihoito vähensi merkittävästi vakavien aivoverenvuotojen esiintymistä (Schmidt ym. 2001). Toisaalta näyttö siitä, että hoidolla olisi vaikutusta keskosen ennusteeseen, on hyvin vähäistä. Keskustelussa pohdittiin, kuinka hyvin tuloksia voidaan soveltaa maassamme, ovatko tulokset yleistettävissä yli 1 200 g painaviin keskosiin, ja saattaako seurannassa todettu tyttöjen ja poikien ero johtua tutkimukseen liittyvistä sekoittavista tekijöistä. Seurantatutkimus kuvattiin lyhyessä artikkelissa, jossa asetelma ja toteutus esitettiin varsin puutteellisesti. Missään tutkimuksessa ei tehty sydämen kaikukuvausta ennen lääkkeen antamista. Kaikukuvausta pidettiin tärkeänä ja myös mahdollisena tehdä suomalaisissa pieniä keskosa hoitavissa yksiköissä. Koska aivove-

2717

Hoidon vaikutus aivoverenvuotojen esiintymiseen

Ehkäisevän hoidon vaikutuksesta aivoverenvuotojen esiintymiseen pienipainoisilla keskosilla löytyi kolme satunnaistettua monikeskustutkimusta. Schmidt ym. (2001) satunnaistivat 1 202 alle 1 000 g painavaa keskosta saamaan indometasiinia tai lumelääkettä kolmen vuorokauden ajan. Indometasiinihoito vähensi vakavien 3.–4. asteen aivoverenvuotojen esiintymistä (OR 0,6 ja LV 0,4–0,9). Ryhmien välillä ei ollut eroa kuolleisuudessa, vammaisuudessa, kehityksessä eikä kohtausoireissa 18 kuukauden seurannan aikana.

Van Overmeiren ym. (2004) tutkimuksessa puolet 415:stä ennen raskausviikkoa 31 syntyneistä keskosista hoidettiin ibuprofeenilla ja puolet lumelääkkeellä. Ibuprofeeni ei vaikuttanut merkittävästi aivoverenvuodon ilmaantuvuuteen.

Mentin ym. (1994) monikeskustutkimuksessa 209 alle 1 250 g painavaa keskosta satunnaistettiin saamaan indometasiinia ja 222 saamaan lumelääkettä. Vakavan 3–4 asteen aivoverenvuodon esiintyvyys pieneni indometasiinihoidolla 5%:sta 1%:iin ($p = 0,03$). Kahdeksan vuotta jatkuneessa seurannassa indometasiini paransi poikien selviytymistä älykkyystesteissä ja sanavarastoa mittavissa testeissä, mutta tytöillä vastaavaa hyötyä ei tullut esiin.

renvuoto on vakava komplikaatio ja tutkimukset antavat viitteen hoidon puolesta, ovat ainakin lisätutkimukset aiheellisia.

Simuloitu väittely

Hankkeen viidennessä kokouksessa simuloitiin väittely, jonka kaksi kansainvälisesti tunnettua asiantuntijaa – avoimen valtimotiehyen aktiivisen lääkehoidon kannattaja B.V. van Overmeire ja vastustaja C.L. Bose – olivat käyneet ”Recent Advances in Neonatal Medicine”-symposiumissa (Würzburg, Saksa, 2.–4.10.2008). Kumpikin väittelijän roolissa

esiintynyt erikoistuva lääkäri kertasi aikaisemmista kokouksista tiedot, jotka tukivat hänen joko kielteistä tai myönteistä kantaansa, ja sen jälkeen käytiin väittely, jonka oikea esikuva oli kirjattu sanatarkasti. Keskustelussa tuli hyvin esiin, kuinka kliinisesti tärkeät päätetapahtumat johtuvat useista samaan aikaan vaikuttavista tekijöistä, jolloin yhden yksittäisen tekijän vaikutuksen osoittaminen on vaikeaa.

Pohdinta

Näyttöön perustuvan lääketieteen opetus kuuluu nykyisin lääkäreiden peruskoulutukseen. Erikoistuvien lääkäreiden koulutus poikkeaa peruskoulutuksesta sekä lähtökohtien että tavoitteiden osalta. Erikoistuvien lääkäreiden oppiminen pohjaa aikaisempaan kliiniseen kokemukseen, jolloin kannattaa hakea ratkaisuja käytännön työstä nousseisiin ongelmiin.

Koulutuksessa olevat erikoistuvat lääkärit ovat erilaisissa vaiheissa lääkärinuraansa. Tähän hankkeeseen osallistuneista lääkäreistä vain osa oli valmistanut esityksiä aikaisempiin NPL-koulutuksiin ja vain osa oli suorittanut neonatologisen jakson ja siihen liittyvän toimipaikkakoulutuksen. Koulutuksen vaikutavuutta on vaikea mitata, ja kuvatussa hankkeessa sitä ei edes yritetty arvioida.

Hankkeen tavoitteena oli harjoitella tutkimustiedon hankintaa ja käyttöä kliinisesti keskeisen ongelman ratkaisemiseen. Ensisijainen tarkoitus ei ollut opiskella neonatologiaa. Tarkoitus ei ollut myöskään päivittää paikallista hoito-ohjetta, koska nykyinen käytäntö perustuu olemassa olevaan tutkimustietoon.

Tässä kirjoituksessa kuvatun hankkeen yhteydessä erikoistuvat lääkärit joutuivat perehtymään kaikkiin NPL:n keskeisiin osioihin, kuten tiedonhankintaan, tutkimuskysymysten valintaan ja muotoiluun, tilastollisten tunnuslukujen tulkintaan, artikkelien kriittiseen lukemiseen ja tulosten tulkintaan sekä katsausten kriittiseen lukemiseen ja niissä esitettyjen päätelmien kriittiseen tulkintaan. Suosittelemme NPL-koulutuksen järjestämistä erikoistuville lääkäreille paitsi teoreettisina harjoituksina myös todellisten, kliinisesti tärkeiden kysymyksen ratkaisuun pyrkivinä hankkeina. ■

KIRJALLISUUTTA

- Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 2. Art No.:CD003745. DOI: 10.1002/14651858.CD003745.
- Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 3. Art No.:CD000174. DOI: 10.1002/14651858.CD000174.
- Guyatt GH, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. Users' guide to the medical literature. A manual for evidence-based medical practice. 2. painos. American Medical Association 2008.
- Kaila M, Korppi M. Mitä on näyttöön perustuva lääketiede? *Suom Lääkäril* 2002;57:4467–71.
- Käypä hoito –toimitus. Käypä hoito –käsi kirja. [päivitetty 2007]. www.kaypahoito.fi.
- Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, ym. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994;93:543–50.
- Ment LR, Vohr BR, Makuch RW, ym. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *J Pediatr* 2004;145:832–4.
- Niemi-Murola L, Romanov K, Ketola E. Kokemuksia näyttöön perustuvan lääketieteen opetuksesta lääketieteen perusopiskelijoille. *Suom Lääkäril* 2006;61:1253–5.
- Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23;(1):CD003481.
- Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, ym. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:674–81.
- Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001;138:205–11.
- Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, ym. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1945–9.
- Schmidt B, Davis P, Moddemann D, ym. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966–72.
- Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based Medicine: how to practice and teach EBM. 3. painos. Edinburgh: Churchill Livingstone 2005.
- Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005;164:135–40.

MATTI KORPPI, professori

Tampereen yliopisto, Lastentautien tutkimuskeskus ja TAYS
33014 Tampereen yliopisto

MIKKO HIRVONEN, LL, lastentautien erikoislääkäri

PETRI KOPONEN, LL, erikoistuva lääkäri

MARI JUVONEN, LL, erikoistuva lääkäri

KIRA ENDEN, LL, erikoistuva lääkäri

KRISTA AHTIAINEN, LL, erikoistuva lääkäri

PIIA SUURSALMI, LL, erikoistuva lääkäri

RIINA PIRONETTI, LL, erikoistuva lääkäri

TIINA SALONSAARI, LL, erikoistuva lääkäri

JUHO KIVISTÖ, LT, erikoistuva lääkäri

RIITTA OJALA, LT, erikoislääkäri

OUTI TAMMELA, dosentti, erikoislääkäri

TAYS:n lastenkliniikka
PL 2000, 33521 Tampere

MINNA KAILA, dosentti, erikoislääkäri

Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos, peruspalvelut ja erikoistason palvelut

SIDONNAISUUDET

Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

Summary

Evidence-based methods of medicine in specialization training: a neonatologic problem as an example

One of the objectives of the qualification of medical specialists is familiarization to the scientific literature of the future special field. We describe a training project, in which doctors specializing in pediatrics collected and evaluated the current scientific data on the closure of the arterial duct in premature infants. Main emphasis in the article is put on the setting of the questions to be elucidated, acquisition of the required information, evaluation of the degree of evidence, and how reliably these questions can be answered on the basis of the current information. We recommend arranging evidence-based medical training for specializing doctors.