

## Effektivität und Effizienz im Gesundheitswesen Englands: Das Vermächtnis Archie Cochrane's\*

Der im Jahre 1995 verstorbene Archie Cochrane hat für viele Experten in der englischen Debatte um Effektivität und Effizienz der Gesundheitsversorgung fast den Status eines Heiligen erlangt. Das von ihm 1972 veröffentlichte Buch »Effektivität und Effizienz: Zufällige Reflexionen über Gesundheitsdienste« (Cochrane 1972), zur Zeit seiner Publikation wenig bekannt und kaum gelesen, ist heute höchst einflußreich. Es handelt von der mangelnden wissenschaftlichen Fundierung medizinischer Interventionen durch randomisierte klinische Studien und behauptet, »daß das Problem der Evaluation höchste Priorität für den Nationalen Gesundheitsdienst haben sollte und daß zu diesem Zweck die randomisierte klinische Studie das beste Instrument sei«. Auch 20 Jahre später ist die kritische Analyse weithin überzeugend und befindet sich in Übereinstimmung mit der neuen Entwicklung einer nationalen Forschungs- und Entwicklungsstrategie (Peckham 1991), der Einführung von »evidence based medicine« (Hayward 1995). In seiner einfachsten Form handelt es sich bei Cochrane's Anliegen um die Frage wissenschaftlicher Evidenz und Effektivität in der Gesundheitsversorgung. Dieser Beitrag will die Hauptentwicklungslinien des Themas in England aufzeigen und einige damit zusammenhängende Problemfelder kurz analysieren.

### *Hintergrund*

Wer war Cochrane? Cochrane war Kliniker, Epidemiologe, Ikonoklast und begeisterter Raucher. Er erzählt in seinem Buch die Geschichte seiner deutschen Kriegsgefangenschaft, als er für das Lager verantwortlicher Arzt in Elsterhorst war: »Ich hatte weitgehende Freiheit in meinen Therapiemethoden; mein Problem war, daß ich nicht wußte, wie und wann ich diese Therapien einsetzen sollte und konnte. Ich hätte meine klinische Freiheit gerne für etwas mehr Wissen eingetauscht. Hätten mehr Ärzte in dem Lager geholfen? Nein! Mehr Ärzte waren überflüssig!«

\* Übersetzung von Dieter Borgers.

Cochrane verbrachte nach dem Krieg die meiste Zeit seiner professionellen Karriere in der *Medical Research Council Epidemiology Unit* in Cardiff. Seine veröffentlichten Studien beinhalten Langzeituntersuchungen zur Silikose und anderen Krankheiten bei Bergarbeitern (Cochrane 1972), randomisierte klinische Versuche (z.B. den ersten klinischen Versuch mit Aspirin beim Myokardinfarkt [Elwood 1974]) und Arbeiten zur Gesundheitssystemforschung (Cochrane 1978). Es heißt, daß er umfangreichen Gebrauch von seiner durch einen Chauffeur geführten Limousine machte, um die Antwortraten in den epidemiologischen Studien zu erhöhen.

### *Was ist unter Effektivität zu verstehen?*

Eine medizinische Intervention ist dann effektiv, wenn sie im Durchschnitt zu einer Verbesserung der Gesundheit führt (outcomes: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität). In den letzten Jahren hat sich eine zunehmende Erkenntnis durchgesetzt, daß für viele etablierte Therapien kaum oder nur geringe Evidenz für ihre Effektivität vorliegt, dies gilt z.B. für Psycho-Therapien und Physio-Therapien. In einigen Fällen existiert sogar Evidenz für völlige Ineffektivität. Cochrane führt das Beispiel der Gabe von Eisenpräparaten in der Schwangerschaft an. Andererseits gibt es auch einige Therapien, für die starke Evidenz einer Wirkung vorliegt, aber bei denen im praktischen Handeln diese nicht beachtet wird (Antman 1992); z.B. die Behandlung mit Streptokinase bei akutem Herzinfarkt. Cochrane glaubte, daß das Management des Gesundheitswesens von einer wissenschaftlich-epidemiologischen Ausbildung profitieren würde.

Der im Jahre 1948 gegründete *Nationale Gesundheitsdienst (NHS)* in England war in den ersten drei Dekaden seiner Geschichte kaum mit dem Problem der Effektivität befaßt; dies lag in der Tradition einer kaum zu beeinflussenden klinischen Freiheit von Ärzten begründet. Zwar hatte die Einführung des Peer-Review-Prozesses in den klinischen wissenschaftlichen Zeitschriften schon zur Herausbildung von klinischen Meinungen und Handlungsstrategien beigetragen – insbesondere durch den Einfluß der Lehrkrankenhäuser auf die medizinischen Lehrbücher, jedoch wird dies erst in voller Tragweite im letzten Jahrzehnt so auch akzeptiert. Momentan gilt das Hauptaugenmerk der Behauptung, daß zu wenige klinische Entscheidungen harte empirische Grundlagen (evidence) haben und ein allgemeiner Mangel an wissenschaftlicher Begründung für spezifische Gesundheitsdienstleistungen (Smith 1991, Ellis 1995) besteht.

## *Entwicklungslinien der Debatte um Effektivität in England*

### *1. Effektive Versorgung in Schwangerschaft und Geburt und die »National Perinatal Epidemiology Unit (NPEU)«*

Cochrane meinte, daß unter allen medizinischen Fachgebieten die Geburtshilfe am wenigsten für die Evaluation ihrer Interventionen getan hätte. Als Antwort auf diese Herausforderung ist das Gebiet von Schwangerschaft und Geburt seitdem die Speerspitze einer Entwicklung von Effektivität und Evidenz in England geworden. Ende der siebziger Jahre wurde mit Hilfe des Gesundheitsministeriums die *National Perinatal Epidemiology Unit* in Oxford gegründet. Unter der Führung Ian Chalmers, der mit Cochrane in Cardiff gearbeitet hatte, wurde diese Einrichtung zum Pionier auf dem Feld der systematischen Suche nach Evidenz durch Literaturvergleich und systematische Darstellung klinischer Versuche. Die Publikation des Buches *Effektive Versorgung in Schwangerschaft und Geburt* im Jahre 1989 war ein Meilenstein (Chalmers 1991-92): Ein komplettes Buch baute systematisch auf nachgewiesener Evidenz auf. Dieses Werk (in zwei Bänden) präsentierte die zusammengefaßten »odds ratios« vieler Meta-Analysen, die für diese Veröffentlichung durchgeführt wurden. Die späteren Empfehlungen des Parlaments-Ausschusses (Health Committee 1992) beruhten auf der Vorstellung, daß die Politik auf die vorgelegte Evidenz reagieren sollte, daß z.B. nicht alle Geburten notwendigerweise in Krankenhäusern stattzufinden hätten. Dies war ein bedeutsames Beispiel von Gesundheitspolitik, die sich auf wissenschaftliche Evidenz stützte und dieser ein größeres Gewicht beimaß als reiner Expertenmeinung oder gar professionellen Interessen.

### *2. Methodologische Entwicklungen*

Einige methodologische Entwicklungen der letzten Jahre sind im Zusammenhang mit Evidenz und Effektivität beachtenswert. Zum einen gibt es jetzt die Möglichkeit, die gesamte biomedizinische Literatur systematisch zu studieren. Dabei wird der Forscher durch die computerisierten Datenbasen wie *MEDLINE* und *MEDLARS* unterstützt. Die computerorientierten Suchstrategien haben jedoch oft eine geringe Spezifität und Sensitivität. Die manuelle Suche von Beiträgen in Zeitschriften und Bibliographien bleibt für eine kontinuierliche Suche gleichfalls notwendig. Zum anderen ist die wachsende Bedeutung wichtig, die dem Konzept der statistischen »Power« gegeben wird. In allgemein

verständlichen Worten geht es darum, daß Versuche mit einem zu kleinen »n« (= kleine Fallzahl) falsch-negative Resultate erbringen können, obwohl es einen Nutzen realiter gibt. Diesem Problem kann durch zwei Methoden begegnet werden. Wenn einzelne klinische Versuche jeweils mit einem zu geringen »n« ausgestattet sind, kann ein robustes Ergebnis in einer kombinierten Meta-Analyse erreicht werden. Die Meta-Analyse zeigt das fiktive Ergebnis der Gesamtwirkung einer Behandlung, die durch einen großen klinischen Versuch hätte bewiesen werden können, der aber aus Kostengründen nicht durchgeführt wurde.

Die zweite Antwort ist die Durchführung immer größerer klinischer Versuche. Die achtziger Jahre erlebten das Anwachsen von Mega-Trials, von denen viele in der *Clinical Trials Unit* in Oxford durchgeführt wurden. Eine dritte methodologische Entwicklung im Zusammenhang mit der Cochrane-Initiative ist die wachsende Erkenntnis der Grenzen des randomisierten klinischen Versuches und der Notwendigkeit für beobachtende Verfahren der Evaluation (Black 1996). Im ungünstigsten Fall kann der kontrollierte klinische Versuch eine sehr teure Art und Weise sein, eine Frage zu beantworten, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung schon obsolet ist. Besonders wegen der strikten Einschluß- und Ausschlußkriterien in klinischen Versuchen und der unterschiedlichen Meinungen von Arzt und Patient über die Randomisierung ist es oft sehr schwierig, die Ergebnisse auf eine größere Population zu übertragen.

### 3. Die »Cochrane-Collaboration« und andere Initiativen

Cochrane's Name wurde von einer großen internationalen Arbeitsgruppe verwendet, um systematisch die Evidenz von medizinischen Interventionen zu untersuchen (Cochrane-Collaboration). Eines der zentralen Probleme, das diese Initiative zu lösen versucht, besteht darin, die richtigen Schlüsse im richtigen Moment aus der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz zu ziehen. In einigen Bereichen der Gesundheitsversorgung, z.B. in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit, ist die Ergebnisdichte auf unterschiedlichen Gebieten so hoch, daß ein Kliniker ca. 20 Artikel pro Tag lesen müßte, um in seinem Feld up-to-date zu sein – eine nicht zu lösende Aufgabe.

Aufbauend auf der Pionierarbeit der *Neonatal-Unit* begannen Chalmers und seine Kollegen, das gesamte medizinische Feld systematisch zu untersuchen. Im Jahre 1995 veröffentlichte die Cochrane-Collaboration die erste Ausgabe der *Cochrane Data Base of Systematic Reviews*. Die Datenbank wird alle sechs Monate überarbeitet – sowohl durch Aktualisierung der bestehenden Themen als auch durch Hinzufügung

neuer Themen. Forscher und Mitarbeiter, die die freiwillige Arbeit einer systematischen Übersicht für die Cochrane-Collaboration übernehmen wollen, werden eingeladen, eine lebenslange Aufgabe darin zu sehen, diese Daten aktuell zu halten. Momentan gibt es neun internationale Cochrane-Collaboration-Zentren.

Das Gesundheitsministerium in England hat erkannt, daß systematische Übersichten relevant sind und daß es auch wichtig ist, daß diese die Gesundheitspolitik beeinflussen. Deshalb hat das Ministerium das *York Centre for Review and Dissemination (CRD)* gegründet. Das CRD und die Cochrane-Collaboration sind eng miteinander verbunden.

#### 4. *Veränderungen im Nationalen Gesundheitsdienst*

Das 1990 veröffentlichte Gesetz (NHS and Community Care Act) bewirkte die größten Veränderungen im Nationalen Gesundheitsdienst seit seiner Gründung im Jahre 1948. Diese »Reformen« führten einen sogenannten »internen Markt« in den Gesundheitsdienst ein, der auf einer Teilung der Verantwortung in der Versorgung mittels medizinischer und sozialer Dienste basiert. Der Einkauf von Diensten liegt jetzt in der Verantwortung der Gesundheitsbehörden. Jede lokale Behörde hat die Aufgabe, die Notwendigkeit bestimmter Dienstleistungen zu evaluieren sowie den Nutzen der eingesetzten Mittel darzulegen. Die Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes mit ihrer Ausbildung in Epidemiologie sollen diese Bewertung anleiten. Ihnen kam bereits im *Acheson-Report* (Department of Health and Social Security 1988) eine bedeutende Rolle in dieser Hinsicht zu. Seit 1992 müssen die Gesundheitsdienstleistungen des Nationalen Gesundheitsdienstes explizit auf der Basis von Evidenz und klinischer Effektivität festgelegt und formuliert werden.

Cochrane's Vision einer Umwandlung des Nationalen Gesundheitsdienstes in eine rationalere Form beinhaltet als ersten Schritt »eine wesentliche Steigerung von Wissenschaft und Kenntnissen durch angewandte medizinische Forschung«. Im Jahre 1991 wurde daher eine Forschungs- und Entwicklungsstrategie mit dem Ziel begonnen, die Entscheidungen auf empirisches Forschungswissen zu gründen.

Wie entwickelt sich nun in der Praxis der Einfluß auf die Politik des Nationalen Gesundheitsdienstes? Die Entscheidungsfindung und die Budgetierung innerhalb des Nationalen Gesundheitsdienstes wird zunehmend auf die Peripherie verlagert: so müssen die regionalen Gesundheitsbehörden Entscheidungen in Bezug auf Prävention und Behandlung ihrer Population treffen – typischerweise für ungefähr

400 000 Einwohner. Weiterhin wurde den Primärärzten (General Practitioners) eine erweiterte Befugnis in Bezug auf derartige Entscheidungen gegeben. Die Gesundheitsbehörden sind dem ständigen Druck der Dienstleistungseinrichtungen ausgesetzt, die eine finanzielle Autorisierung durch den *National Health Service (NHS)* für ihre Dienste erwirken möchten.

Innerhalb von begrenzten Ressourcen können aber nicht alle Entwicklungen finanziert werden. Die Cochrane-Initiative tendiert dazu, jene traditionellen Faktoren zurückzudrängen, die bisher in diesen Entscheidungsfindungen relevant waren, nämlich die historisch begründete, vorgefundene Situation (»Wir tun dies, weil wir es immer getan haben.«), die speziellen Wünsche von Ärzten oder anderen Professionellen, die kaum ein Interesse oder Wissen über die konkurrierenden Prioritäten des Gesundheitsdienstes haben; und die Einstellung, daß neue Technologien in sich selbst etwas Gutes darstellen. Dagegen wird die »klinische Effektivität« gestellt, die Grundlage für die kritische Analyse publizierter Daten geworden ist.

Es ist hilfreich, ein praktisches Beispiel zu benennen: die Versorgung von Schlaganfallpatienten in spezialisierten Schlaganfalleinrichtungen. Die Frage, ob Schlaganfallpatienten besser in spezialisierten Einrichtungen als in Allgemeinabteilungen von Krankenhäusern behandelt werden sollen, ist über 20 Jahre diskutiert worden. Eine regionale Gesundheitsbehörde ist so mit einer Reihe von Entscheidungen konfrontiert. Soll eine neue Einheit eingerichtet werden, soll die Kapazität einer bestehenden Einrichtung erweitert, oder soll sie vielleicht sogar geschlossen werden? Solche Entscheidungen wurden in der Vergangenheit ohne Beachtung von wissenschaftlicher Evidenz getroffen – einfach, weil diese Evidenz nicht vorhanden war oder von denen, welche die Entscheidungen trafen, nicht verstanden wurde. Jetzt werden die für derartige Entscheidungen relevanten Gremien und Personen ermuntert, explizite Kriterien anzuwenden; wobei durch eine Ausbildung diese Fähigkeit gefördert wird.

Ein möglicher Ausgangspunkt wäre in dem genannten Fall die Evidenz aus systematischen Überblicken klinischer Versuche (Langthorne 1993). Bei den Beteiligten könnte es sich um Neurologen, Geriater, Primärärzte, Physiotherapeuten, Arbeitstherapeuten und Sprachtherapeuten handeln und um diejenigen, welche in der kontinuierlichen Pflege und in den Sozialdiensten tätig sind. Die kritische Bewertung beinhaltet die Lektüre des Berichtes nach strukturierten Kriterien, um zu entscheiden, ob die Daten eine effiziente Größe erreichen, ihre Präzision und Validität gegeben ist, und ob sie in einem lokalen Kontext angewendet

werden können. Natürlich können verschiedene Personen zu unterschiedlichen Entscheidungen kommen, aber der Prozeß, durch den diese Entscheidungen zustandekommen, kann explizit gestaltet werden, und falls notwendig, kann die Entscheidung auch in einem späteren Stadium überprüft werden. Der kontinuierliche Charakter dieser Bewertung wird durch die Arbeit der Cochrane-Collaboration deutlich, deren Ergebnisse ständig aktualisiert werden.

Ein zweites Beispiel betrifft die Einführung neuer Technologien: Ein wichtiger Grund dafür, daß viele Untersuchungsmethoden und Behandlungen nicht gründlich evaluiert werden können, liegt in ihrer schon weitgehenden Nutzung. In dem Moment, wo eine neue Technologie Routine geworden ist, wird kein Patient oder Kliniker eine Randomisierung mehr akzeptieren. Es wurde daher vorgeschlagen, daß keine neuen Technologien in den Gesundheitsdienst eingeführt werden sollten, ohne daß sie zuvor einer Evaluation unterzogen wurden. Die Einführung von Beta-Interferon in der Behandlung der Multiplen Sklerose ist ein solches Beispiel. Der Arzt kann einem Patienten diese Behandlung nur verschreiben, wenn er an einer Evaluation der Effektivität teilnimmt. In vielen Fällen bedeutet dies, daß der Patient (mit seiner Einwilligung) Teilnehmer an einer randomisierten klinischen Studie wird.

### 5. *Evidence based medicine*

Die Einführung der sogenannten »evidence based medicine« repräsentiert vielleicht die wichtigste Entwicklung der Cochrane-Initiative in England. Das Interesse, die medizinische Praxis auf Evidenz zu gründen, ist eine Entwicklung der klinischen Epidemiologie (Sackett 1991), obwohl der Begriff »evidence based medicine« schon im Jahre 1992 Verwendung fand (Evidence Based Medicine Working Group 1992). Ab 1995 wird das *Journal of evidence based medicine* in England herausgegeben und gleichzeitig wurde das *Department of Evidence-based-Medicine* in Oxford unter Prof. David Sackett eingerichtet. Diese Initiativen wurden auch durch die wohlwollende Unterstützung des *British Medical Journal* unter seinem Herausgeber Richard Smith möglich. Die Bedeutung von evidence based medicine liegt in dem Potential, die genannten Probleme unmittelbar für Kliniker relevant zu machen. Die Betonung der individuellen klinischen Praxis, auf die eine evidence based medicine zielt (»sind die Ergebnisse dieses randomisierten Versuches auf meinen Patienten anwendbar?«) ist auf die zentrale Frage der Umsetzung bezogen. Wenn – um es mit anderen Worten auszudrücken – die Cochrane-Collaboration in wissenschaftlicher Weise die Evidenz

darstellt und bewertet, so soll die evidence based medicine eine Methode sein, um sie im klinischen Alltag anzuwenden. Es gibt viele Beispiele von Gesundheitsbehörden, die diesen Prozeß – Forschung in Praxis zu verwandeln – unterstützen. Obwohl verschiedene Methoden zur Anwendung kommen, von denen einige sehr gründlich evaluiert wurden (Grimshaw 1993), geht es doch in den meisten Fällen um die Entwicklung von Richtlinien, die auf lokaler Ebene implementiert werden.

### *Verbleibende Probleme*

Eine oberflächliche Betrachtung der Effektivitätsdebatte in England könnte zu der Schlußfolgerung verleiten, daß klinische Effektivität das Prinzip darstellt, auf das sich Manager, Einkäufer von Gesundheitsdienstleistungen, Public-Health-Ärzte, Politiker und sogar Ärzte einigen können. Eine weniger oberflächliche Betrachtungsweise würde auf den Mangel an Selbstreflexion und die zahlreichen nicht beantworteten Fragestellungen stoßen. Cochrane selbst hätte sicher keine Bewegung akzeptiert, die in einigen Kreisen so populär und modisch geworden ist, daß sie auf das Niveau reiner Rhetorik gesunken ist.

Funktioniert nun die Durchdringung des Evidenz- und Effektivitätsgedankens sowohl in klinischen als auch in gesundheitspolitischen Entscheidungsprozessen tatsächlich? Durch Qualitätsstudien ist bekannt, daß viele Beispiele dafür existieren, daß die Effektivität sehr groß ist (z.B. Steroide bei vorgeburtlichen Wehen, thrombolytische Therapie bei akutem Myokardinfarkt). Aber nur ein kleiner Teil der Patienten, die die Behandlung benötigen, bekommt sie wirklich. Vergleichende Untersuchungen von Wunsch und Wirklichkeit sind noch relativ neu, die Ergebnisse zeigen jedoch, daß die so oft gehörten Aussage »...natürlich bekommen alle Infarktpatienten eine Thrombolyse...« nicht richtig ist – und so konzentrieren sich diese Studien auf die Gründe für die Nichtanwendung wirksamer Prinzipien.

Die Benutzung wissenschaftlicher Daten in klinischen Entscheidungen erscheint als eine technisch wertfreie Lösung. Aber in Bezug auf welches Problem ist sie dies? Äußerlich zielt sie darauf, die Ärzte rationale Entscheidungen in einem Zeitalter der Informationsüberflutung treffen zu lassen. Bei dem gegebenen Interesse der Gesundheitsbehörden hat man allerdings eher den Eindruck, daß diese Methoden zur Rationierung in der Akutversorgung und zur Kostenbegrenzung eingesetzt werden. Auch hat die Betonung von randomisierten klinischen Studien, die sich primär auf gezielte Interventionen von Ärzten beziehen, andere Arten von Evidenz in den Hintergrund gedrängt. Als Epidemiologe

war es Cochrane sehr bewußt, daß die Gesundheitsversorgung im allgemeinen einen geringeren Einfluß auf die Gesundheit der Bevölkerung nimmt, als die soziale und materielle Lebenssituation. Die herrschende Effektivitätsdebatte schweigt sich aber aus über die erforderliche empirische Basis für Entscheidungen, mit denen die Politik Arbeitslosigkeit, Wohnungssituation, Erziehung und Verkehr beeinflussen kann.

### *Schlußfolgerung*

Zentrales Thema von Gesundheitspolitik, Gesundheitsmanagern, Public Health-Ärzten, Klinikern und anderen Professionellen im Gesundheitswesen, ist heute das Effektivitätsproblem. Es ist somit auch das zentrale Thema der neuen Forschungs- und Entwicklungsstrategie des Nationalen Gesundheitsdienstes. In dieser Hinsicht wurde das Vermächtnis von Archie Cochrane erfüllt. In England macht die Effektivitätsdebatte ihre wichtigste Entwicklung durch, wobei viele Schlüsselfragen erst noch zu stellen sind, wenn sie beantwortet werden sollen. Es wird sich erst zeigen müssen, ob die verschiedenen Initiativen die Qualität von Entscheidungen im klinischen und im politischen Feld verbessern.

Die Internet-Adressen der Cochrane-Arbeitsgemeinschaft beinhalten umfangreiche Daten zu ihren Aktivitäten und zusätzliche Angaben über alle anderen relevanten Informationen. Sie sind zu finden unter:

<http://hiru.mcmaster.ca/cochrane/default.htm>

<http://cbm.jr2-ox.ac.uk/>

Stichwort für Suchmaschinen: Cochrane Collaboration

### Korrespondenzadresse

Harry Hemingway

University College London, Department of Epidemiologie and Public Health

Torrington Place

WC1 E 6 BT London

### *Literaturverzeichnis*

Antman E, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta analyses of randomised controlled trials and recommendations of clinical experts. Myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268: 240-8

Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *Br Med J* 1996; 312: 1215-8

- Chalmers I, Enkin M, Kierse MJNC. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University Press; 1989
- Cochrane AL, St. Leger AS, Moore F. Health service input and mortality output in developed countries. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32: 200-5
- Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. Abingdon, Berks; The Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1972
- Cochrane AL. The history of the measurement of ill health. *Int J Epidemiol* 1972; 1: 89-92
- Department of Health and Social Security. Public Health in England (*Acheson Report*). HC 1988; 88:64
- Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL. Inpatient medicine is evidence based. *Lancet* 1995; 346: 407-10
- Elwood PC, Cochrane AL, Burr, Sweetnam PM, Williams G, Welsby E, Hughes SJ, Renton R. A randomised controlled trial of salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J* 1974; 436: 440
- Evidence Based Medicine Working Group. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5
- Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice; a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993; 342: 1317-22
- Hayward J. Promoting clinical effectiveness: a welcome initiative, but both clinical and health policy need to be based on evidence. *Br Med J* 1996; 312: 1491-2
- Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. Users' guide to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The evidence based medicine working group. *JAMA* 1995; 274: 570-4
- Health Committee. Maternity services. Second report from the Health Committee, session 1991-92 (Winterton report). 2nd ed. London: HMSO; 1992
- Langthorne P, O'Williams B, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet* 1993; 342: 395-8
- Peckham M. Research and development for the National Health Service. *Lancet* 1991; 338: 367-71
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, et al. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2nd ed. Boston: Little, Brown; 1991
- Smith R. The scientific basis of health services: needs a better balance between original and evaluative research. *Br Med J* 1995; 311: 961-2
- Smith R. Where is the wisdom ...? the poverty of medical evidence. *Br Med J* 1991; 303:798-9