

A bizonyítékokon alapuló orvoslás

A bizonyítékokon alapuló orvoslás

Decsi Tamás

Egyetemi tankönyv



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS



SZÉCHENYI TERV

Medicina • Budapest, 2011

© Decsi Tamás, 2011

Készült „Az orvosi laboratóriumi és képző diagnosztikai analitikus alapképzési szak és a klinikai laboratóriumi kutató mesterképzési szak tananyagfejlesztése” című, TÁMOP 4.1.2.-08/1/A-2009-0054-es számú pályázat támogatásával

Kézirat lezárva: 2011. január 31.

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT



A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Felelős szerkesztő: Pobozsnyai Ágnes

Műszaki szerkesztő: Tihanyi József

Az ábrákat rajzolta: Olgyai Gézőné

Terjedelem: 10,5 (A/5 ív)

Azonossági szám: 3590

Tartalomjegyzék

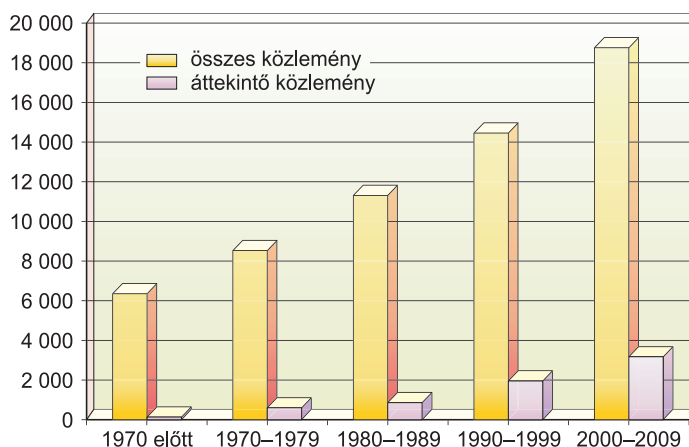
Bevezetés: a bizonyítékokon alapuló orvoslás fogalma	7
A strukturált klinikai kérdések megfogalmazása	11
A bizonyítékok keresése	15
Megfigyeléseken alapuló klinikai vizsgálatok	21
Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok	25
A randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok kritikus értékelése	37
Rendszerezett áttekintő tanulmányok	63
A rendszerezett áttekintő tanulmányok kritikus értékelése	75
Bizonyítékokon alapuló irányelvek	91
A bizonyítékokon alapuló irányelvek kritikus értékelése	97
Gazdasági számítások a bizonyítékokon alapuló orvoslás talaján	101
Bizonyítékok alkalmazása a gyakorlatban	107
Tárgymutató	111

Bevezetés: a bizonyítékokon alapuló orvoslás fogalma

Az orvostudomány az elmúlt évszázadban rendkívül dinamikus fejlődött. Az orvostudományi ismeretek igen nagymértékben bővültek, ugyanakkor az ismeretek forrásaként korábban szinte egyeduralgkodó tankönyvek szerepét szinte átvették a folyóiratokban megjelent tudományos közlemények. A tudományos folyóiratok száma megsokszorozódott, az egy-egy orvostudományi szakterületen megjelenő tudományos közlemények összessége áttekinthetetlené vált.

Az 1-1. ábrán feltüntettük az orvostudomány egy viszonylag kicsiny területén, a csecsemőtápláláson belül, a MEDLINE adatbázisába a jelzett időszakokban bekerült összes közlemények és áttekintő közlemények számát. Az adatgyűjtés pillanatában összességében 59 393 a csecsemőtáplálás kérdését érintő közlemény, köztük 7005 áttekintő közlemény volt fellelhető az adatbázisban. Az ismeretek gyors gyarapodását jelzi, hogy az 1970–1979 közötti évtizedhez képest a 2000–2009 közötti évtizedre eső közlemények száma több mint megkétszereződött. Ugyanezt a két időszakot összevetve az áttekintő közlemények vonatkozásában csaknem ötszörös növekedés figyelhető meg. Míg 1970 előtt a csecsemőtáplálás kérdéskörét érintő közleményeknek csupán 2%-a volt áttekintő közlemény, addig a 2000–2009 közötti időszakban megjelent publikációknak már 17%-a volt a csecsemőtáplálással foglalkozó áttekintő tanulmány. Az adatok tehát nemcsak az ismerethalmaz igen gyors növekedését jelzik, hanem azt is mutatják, hogy az ismeretek tömegében való gyors eligazodást immár az sem könnyíti meg, ha figyelmünket az áttekintő, azaz korábbi munkákat összegző közleményekre fókuszáljuk. A megbízható tájékozódáshoz tehát új ismeretszerzési módszerekre van szükség.

1-1. ábra. Az „infant nutrition” (magyarul: csecsemőtáplálás) keresési kifejezéssel fellelt közlemények és áttekintő közlemények száma a MEDLINE adatbázisában. A keresést 2010. február 4-én végeztük a MEDLINE PubMed hozzáférése (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) által biztosított szűkítési lehetőségek felhasználásával



Az *evidence based medicine* néven a nemzetközi orvosi szaknyelvben az elmúlt másfél évtizedben meghonosodott kifejezés a magyar orvosi szóhasználatban *bizonyítékokon alapuló orvoslás* formájában nyert polgárjogot. A bizonyítékokon alapuló orvoslás olyan *interdiszciplináris tudományág*, amely az alap- és klinikai tudományok, az epidemiológia, a biostatisztika és a szociológiai tudományok ötvözésén alapuló, új tudományos módszertani eszköztárat kínál a klinikai tudományos kutatómunkában felmerült kérdések megválaszolására. A legáltalánosabban használt meghatározása szerint a bizonyítékokon alapuló orvoslás „az egyedi beteggel kapcsolatos klinikai döntéshozatal olyan megközelítési módja, melynek során az orvos a legmegbízhatóbb, szisztematikusan feldolgozott tudományos bizonyítékok ismeretében, az egyéni klinikai tapasztalat felhasználásával, a beteggel konzultálva dönti el, hogy melyik lehetőség a leghatásosabb, leghatékonyabb és legmegfelelőbb az adott beteg számára”. (Az idézet Muir Gray *Evidence-based Healthcare: How to Make Health Policy and Management Decisions* címmel Angliában, 1997-ben megjelent, viszonylag terjedelmes szakkönyvből származik. A jelen munka tankönyv jellegének megfelelően azonban a továbbiakban nem jelöljük meg tételelesen azokat a forrásokat, ahonnan az információ származik. A tankönyv első, bevezető fejezetének végén ugyanakkor megadjuk azoknak az alapvető forrásoknak a listáját, melyekre a tankönyv írása során elsődlegesen támaszkodtunk.)

Ideális esetben a bizonyítékokon alapuló orvoslás mindennapi gyakorlatában a szakirodalom hozzáférhető tudományos eredményei mellett a beteg meggyőződése, preferenciái, együttműködési készsége, az orvos tudása, tapasztalata, képességei, az egészséggel kapcsolatos kérdések társadalmi megítélése, az egészségügy szabályai, szakmai lehetőségei, anyagi háttere is fontos szerepet játszanak (1-1. táblázat).

A bizonyítékokon alapuló orvoslás gyakorlatba történő átültetése általában öt részterületet foglal magában: 1. strukturált kérdésfeltevés, 2. szisztematikus irodalomkeresés, 3. a fellelt irodalom kritikus értékelése, 4. a bizonyítékok szintjeinek és az ajánlások erősségének a meghatározása, 5. a bizonyítékok gyakorlati alkalmazása (pl. bizonyítékokon alapuló irányelvek kidolgozása, az irányelvek alkalmazása hatásának elemzése). A fejlett egészségügyi ellátórendszerrel rendelkező országokban a bizonyítékokon alapuló orvoslás gondolatkörének és módszereinek alkalmazása a

1-1. táblázat

A bizonyítékok típusai

A betegtől származó adatok (tünetek, az állapot súlyossága, a beteg meggyőződése, preferenciái, együttműködési készsége)

Az orvos tudása, tapasztalata, képességei (személyisége?!)

Az egészséggel kapcsolatos kérdések társadalmi megítélése

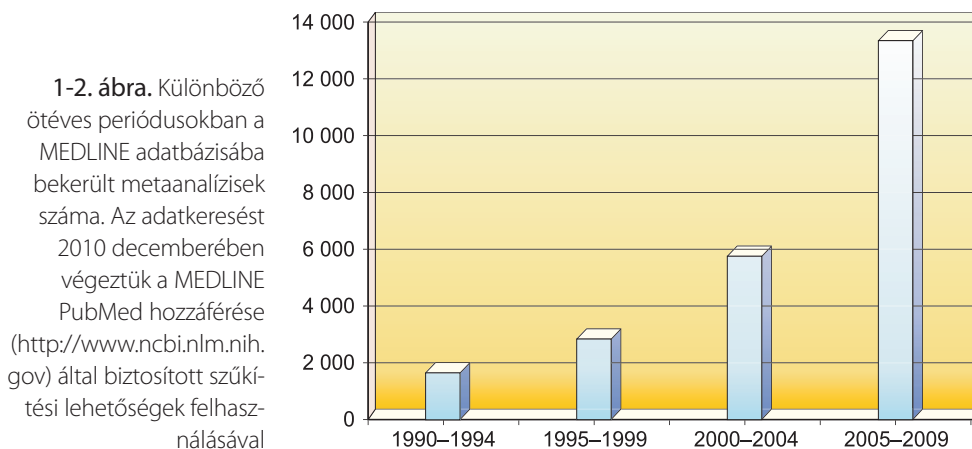
Az egészségügy szabályai, szakmai lehetőségei, anyagi háttere

A tudományos vizsgálatok eredményei

mindennapos orvosi gyakorlat részévé vált. Ugyanakkor nemzetközi felmérések alapján meghízhatóan állítható, hogy ott ahol a bizonyítékokon alapuló orvoslás gyakorlata még nem honosult meg, ott az orvosi beavatkozások csak kb. 15–20%-a nyugszik szilárd tudományos alapokon.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás gondolköre az 1970-es és 1980-as években kezdett kialakulni, előbb az Egyesült Királyságban, majd az Egyesült Államokban. A gondolkodásmód és módszertan igazi elterjedéséről azonban csak az 1990-es évektől kezdődően beszélhetünk. A folyamatot jól tükrözi a tudományos közlemények egy új, a bizonyítékokon alapuló orvoslás által létrehozott típusának, a metaanalízisnek a megjelenése a tudományos adatbázisokban. Az 1-2. ábrán MEDLINE adatbázisába egymást követő öt éves periódusokban felvett metaanalízisek számát hasonlítottuk össze. Látható, hogy míg az 1990-es évek első felében évente átlagosan alig több mint 300 metaanalízis jelent meg, addig a 2000-es évek második felében ez az érték 2200 feletti volt. Azaz tíz év elmúltával a metaanalízisek műfajának „népszerűsége” mintegy hat-hétszeresére növekedett, jelezve a bizonyítékokon alapuló orvoslás térhódítását.

Magyarországon a bizonyítékokon alapuló orvoslás gondolkörét a Szent-Györgyi Tudományegyetemen *Dr. Horváth Andrea* professzorasszony irányításával létrehozott TUDOR (TUDáson alapuló ORvoslás) munkacsoport kezdte terjeszteni az ezredforduló környékén. A tankönyv írásakor felhasználtuk a TUDOR munkacsoport által az évek során létrehozott különböző oktatási dokumentumait is. Felhasználtuk továbbá a bizonyítékokon alapuló orvoslás Pécsi Tudományegyetemen folyó oktatásának segédanyagait is. Ugyanis, bár a bizonyítékokon alapuló orvoslás oktatása egyelőre nem került be az orvosképzés törzsanyagába, azonban választható kurzusok formájában immár egy évtizede jelen van a graduális orvosképzésben és a PhD-hallgatók képzésében egyaránt.



A tankönyv megírásakor felhasznált alapvető adatforrások:

- Coppus, S.F.P.J., Emparanza, J.I., Hadley J., Kulier R., Weinbrenner, S., Arvanitis, T. N., Burls, A., Cabello, J.B., Decsi, T., Horváth, A. R., Kaczor, M., Zanrei, G., Pierer, K., Stawiarz, K., Kunz, R., Mol, B.W.J., Khan, K.S.: A clinically integrated Curriculum in Evidence-based Medicine for just-in-time learning through on-the-job training: The EU-EBM project. *BMC Med Educ* 7: 46, 2007.
- Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium: *Szakmai irányelv a bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek fejlesztéséhez. Egészségügyi Közlöny*, 2004. január 22. (<http://www.eum.hu/egeszsegpolitika/minosegfejlesztes/modszertani-segedanyagok>)
- Gray M.J.A.: *Evidence-based Healthcare: How to Make Health Policy and Management Decisions*. Churchill Livingstone, United Kingdom, 1997, 1–270.
- Kosztolányi Gy., Decsi T.: *A bizonyítékokon alapuló orvoslás tankönyve*. Pécsi Tudományegyetem Nyomdája, Pécs, 2002, 1–112.
- Sackett, D.L., Richardson, W.S., Rosenber, W., Haynes, R.B.: *Bizonyítékra alapozott gyógyítás*. Golden Book Kiadó, Budapest, 1999, 1–272.

A strukturált klinikai kérdések megfogalmazása

Az egészségügyi ellátórendszerben megválaszolásra váró kérdések rendkívül sokfélék lehetnek. Például egy adott beteg kezeléséhez szükséges ismeretek nem teljes mértékben ismertek a klinikusok számára, vagy egy adott közegészségügyi probléma megoldásához szükséges információk nem állnak teljes körűen a döntéshozók rendelkezésére. A példák további felsorolás helyett talán célszerűbb az egészségügyi döntéshozatal során felmerülő kérdésköröket azok általános sajátosságai alapján behatárolni. A klinikai döntéshozatal során felmerülő kérdések alapvetően két csoportra oszthatók: *általános kérdések*, melyek az adott beteg klinikai helyzetével kapcsolatos alapismeretekkel állhatnak összefüggésben, vagy *speciális kérdések*, melyek magas szintű, különlegesnek nevezhető, az orvosi alapképzésben érintetteken (messze) túlmutató szaktudást igényelnek, például a vizsgálatok diagnosztikai pontosságát vagy éppen a kezelés hatásosságát illetően. Az egészségügyben tevékenykedő szakember az életútjának az első felében inkább az általános kérdésekre keresi a választ (2-1. ábra). Megfigyelték ugyanakkor, hogy az egészségügyi szakemberek tapasztalataik növekedésével általában egyre specifikusabb kérdéseket tesznek fel.

Az általános és a speciális kérdések felépítése különbözik. Az általánosan megfogalmazott, strukturálatlan kérdésekre a kérdőszavak használata jellemző (mi a betegség oka, hogyan jelenik meg a kórkép, miben nyilvánulnak meg a vezető tünetek). Napjainkban az elektronikus adatbázisok látszólag nagyon könnyűvé teszik a hiányzó információk megkeresését. Amikor azonban valaki a gyakorlatban hozzáfog a hiányzó információk felkutatásához, azonnal szembesül a bőséges zavarának

2-1. ábra. A klinikai kérdések osztályozása az egészségügyi szakember szakmai tapasztalatai és az adott kérdéssel való foglalkozás az összes tevékenységen belüli részesedése alapján



problémájával. A nagy elektronikus adattároló rendszerek, köztük az orvostudományban legelterjedtebben használt MEDLINE, ugyanis éppen kiterjedtségük miatt nem igazán alkalmasak egy-egy téma információinak a visszaadására.

Az 2.1. táblázatban feltüntettük egy hétköznapi módon megfogalmazott, strukturálatlan kérdésfelvetés, „a bakteriális fertőzések diagnózisa („diagnosis of bacterial infections”) kereső kifejezés alkalmazásával fellelhető adatokat. Mivel ezt a példát közel egy évtized alkalmazzuk a bizonyítékokon alapuló orvoslás oktatásában, ezért az öt különböző időpontban, nagyjából két évente végzett irodalomkeresés adatait egymás mellé helyeztük. A táblázat adatai jól mutatják, hogy a strukturálatlan kérdésfelvetésre kezelhetetlen mennyiségű adat érkezik válaszként, és a különböző szűkítési lehetőségek használata sem oldja meg a gyakorlati gondot. Az életkor a MEDLINE adatbázisa által definiált, csecsemőkorra történő beszűkítése ugyan megtizedeli a találatok számát, de még mindig áttekinthetetlen adathalmazt eredményez. A randomizált, kontrollált vizsgálatok vagy áttekintő közleményekre történő szűkítés már mindössze néhány százra csökkenti a találatok számát, ami egy adott kérdéskör tudományos igényű feldolgozásakor talán még áttekinthető mennyiségű közlemény, azonban a mindennapi orvosi gyakorlat szemszögéből még mindig kezelhetetlen nagyságú adatbázis. A strukturálatlan adatkeresés a metaanalíziseket és az irányelveket már talán gyakorlatilag is áttekinthető számban azonosítja, ugyanakkor kérdéses marad, hogy ezek a speciális célokra készített összefoglalók vajon tartalmazzák-e a felhasználó számára szükséges információkat. Talán igen, ezért aztán a gyakorlatban sok esetben a metaanalízisek és irányelvek áttekintésére korlátozódik a tudományos adatbázisok felhasználása.

2-1. táblázat

Egy nem strukturált kérdésfelvetést („diagnosis of bacterial infection”) követő irodalomkeresés eredményei

A keresés időpontja	2002. április 20.	2004. április 20.	2006. március 7.	2008. május 2.	2010. december 10.
Összesen	170 068	188 172	220 808	248 583	299 640
Csecsemőkorban (0-23 hónap)	18 635	20 129	22 510	25 500	30 516
A csecsemőkoron belül					
Randomizált, kontrollált vizsgálat	300	345	394	465	649
Áttekintő közlemény	1724	1884	2070	2263	2797
Metaanalízis:	20	22	24	27	55
Irányelv	33	41	46	51	69

Az irodalomkeresést a táblázat legfelső sorában jelzett napokon végeztük a MEDLINE PubMed hozzáférése (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) által biztosított szűkítési lehetőségek felhasználásával.

Az adatforrások körének a tudományos közlemény típusa („műfaja”) szerinti beszűkítésénél minden bizonnyal jobb módszer a kérdésfelvetés minél konkrétbb formában történő megfogalmazása. A *strukturált kérdésfelvetés* éppen ezt a tartalmi megközelítést könnyíti meg. A bizonyítékokon alapuló orvoslás irodalmában a „PICO”, azaz „Patients, Intervention, Control, Outcome” (beteg, beavatkozás, összehasonlítás, kimenetel) felépítésű strukturált kérdésfelvetés a legerterjedtebb. A 2-2. táblázatban egy a klinikai laboratóriumi diagnosztikai területéről választott gyakorlati példán szemléltetjük a strukturált kérdésfelvetés lényegét.

Az adott példában a *betegek* körét két szempont alapján is szűkítettük: a) behatároltunk egy sajátos életkori csoportot (csecsemők), és b) meghatároztunk egy igen jól definiált klinikai helyzetet (gennyes agyhártyagyulladás gyanúja) (2-2. táblázat). A *beavatkozás* egy viszonylag új diagnosztikai lehetőség, a kórokozó molekuláris genetikai vizsgáló módszerek alkalmazásával történő azonosítása, hozzáadása a hagyományos klinikai laboratóriumi diagnosztika eszköztárához.

(Itt is hangsúlyozzuk, hogy a bizonyítékokon alapuló orvoslás gyakorlatában legtöbbször arra a kérdésre keressük a választ, hogy a korábban alkalmazott eljárás egy újabb elemmel történő kiegészítésétől milyen jótékony hatás várható. A régi eljárás teljes mértékű elhagyása és egy újjal történő teljes felváltása jóval ritkábban felmerülő kérdés.) Az *összehasonlítást* a példában a hagyományos biokémiai módszerekkel folytatott laboratóriumi diagnosztika (a liquor cerebrospinalis fehérje- és cukortartalmának a meghatározása, a liquorban kimutatható alakos elemek azonosítása, tenyésztéses bakteriológiai vizsgálat) jelenti.

A *kimenetel* pontos meghatározása alapvető fontosságú eleme a strukturált kérdésfelvetésnek. Általában jelentősen különböző adatbázist fogunk azonosítani az azonos kérdéskörben más és más kimenetelt vizsgáló kérdésfelvetéssel. Példánkban

2-2. táblázat

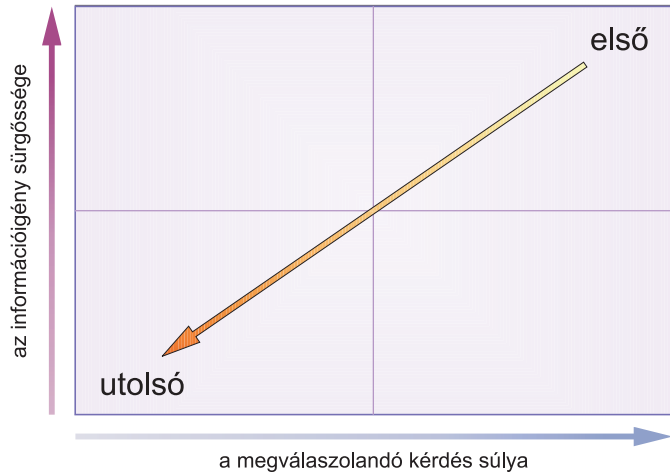
A strukturált kérdésfelvetés ún. PICO-modelljének alkalmazása egy klinikai laboratórium kérdésfelvetés példáján

PICO-modell	Általános magyar megfelelő	Gyakorlati példa
Patients	Betegek	Bakteriális meningitis gyanúja miatt vizsgált csecsemők
Intervention	Beavatkozás	A liquor cerebrospinalis vizsgálata a hagyományos klinikai laboratóriumi diagnosztika ÉS a molekuláris genetikai módszereinek az alkalmazásával
Control	Összehasonlítás	A liquor cerebrospinalis vizsgálata a hagyományos klinikai laboratóriumi diagnosztika módszereinek az alkalmazásával
Outcome	Kimenetel	A betegek túlélése VAGY a betegek szövődménymentes túlélése

a kórkép mortalitásával való összefüggés keresése valószínűleg egy széles adatbázist eredményez majd, melynek alapján azonban valószínűleg tudunk majd határozott megállapítást tenni. A csecsemőkori gennyes agyhártyagyulladás kórképének ugyanis klinikailag jól ismert sajátossága, hogy fatálisan végződő esetekben a betegeket általában a kórkép kialakulását követő 24–48 órában elveszítjük, azaz a pontosabb diagnosztikai módszerek nyújtotta jobb kezelési lehetőségnek éppen a halállal végződő esetekben nincs idejük kimutatható hatás formájában érvényre jutni. A szövődménymentes gyógyulást, mint kimenetelt vizsgáló kérdésfelvetés valószínűleg szerényebb méretű adatbázist eredményez, hiszen a csecsemőkori gennyes agyhártyagyulladást tárgyaló tanulmányok egy része valószínűleg az akut történésekre fókuszál, ezért a hosszabb távú nyomon követés hiánya miatt nem tartalmaz elegendő információt a szövődménymentes gyógyulás kimondására. Ugyanakkor talán az is valószínűsíthető, hogy ebben az összefüggésben nagyobb eséllyel számíthatunk a jobb diagnosztikai lehetőségek által biztosított eredményesebb kezelés kimutatható hatására. Természetesen számos más, klinikailag releváns kimenetelre vonatkozó strukturált kérdésfelvetés is elképzelhető a 2-2. táblázat példájában (az intenzív osztályon töltött ápolási napok száma, a kórházban töltött ápolási napok száma stb.).

A lehetséges kérdésfelvetések széles köréből általában az egészségügyi szolgáltatás pillanatnyi igényének megfelelően felmerülő, aktuálisan megválaszolendő kérdés(ek)re keressük a választ. Más szavakkal: a megválaszolendő kérdés súlya általában meghatározza az információigény sürgősségét (2-2. ábra).

2-2. ábra. A klinikai kérdések osztályozása a megválaszolendő kérdés súlya és az információigény sürgőssége alapján



A bizonyítékok keresése

Az irodalomkeresés technikájának, a megfelelő kereső kifejezések kiválasztásának és műveleti jelekkel történő egymáshoz rendelésének az ismeretei napjainkban már szerepelnek az egészségügyi felsőfokú képzésformák törzsanyagában is. Rendelkezésre állnak a szisztematikus irodalomkeresés különböző oktatóprogramjai az interneten is, bár időnként változó helyeken. Jelen sorok írásakor például a <http://www.hsl.unc.edu/services/tutorials/ebm/literat.htm> webhelyen található részletes leírása a „PICO”-modellnek megfelelően felépített strukturált kérdésen alapuló, a PubMed adatbázisát felhasználó szisztematikus irodalomkeresésnek. A tankönyvnek ebben a fejezetében a magyarországi TUDOR mozgalom által létrehozott oktatási anyag egy példájának a segítségével csak felelevenítjük az elektronikus adatbázisokban folytatott irodalomkeresés alapelveit.

Az adott példában egy 43 éves korában mélyvénás thrombosis elszenvedett nőbeteg kezelésének két lehetséges módjára vonatkozóan keressük a bizonyítékokat. Az aktív thrombolitikus kezelés az új beavatkozás, míg a véralvadásgátlás az a hagyományos, összehasonlító terápia, amivel szemben a viszonylag újabb kezelési mód eredményességét össze kívánjuk vetni. Miként a korábban látott, a gennyes agyhártyagyulladásra vonatkozó példában, úgy ebben az adatkeresésben is meghatározó gyakorlati fontosságú a kimeneteli paraméter megválasztása (3-1. táblázat). Amennyiben a thrombus feloldásának esélyeire vagyunk csak kíváncsiak, akkor valószínűleg szinte minden, a kérdéssel foglalkozó klinikai tanulmány felhasználható információt szolgáltathat számunkra. Ha a poszt-trombotikus szindróma kialakulásának az esélyeire vonatkozóan keressük adatokat, akkor valószínűleg már csak a klinikai vizsgálatok egy részében fogunk hasznosítható információra bukanni. Valószínűleg még inkább beszűkül a felhasználható adatforrások köre, ha a tüdőembólia kialakulására, vagy esetleg a fatális klinikai kimenetel kockázatára vonatkozóan szeretnénk adatokat találni. Mindkét kimenetel ugyanis szerencsére viszonylag ritka az akut mélyvénás thrombosisban szenvedő betegek körében, ezért valószínűleg csak a legnagyobb, számos beteg kórtörténetét magában foglaló klinikai vizsgálatok adhatnak ebben a vonatkozásban önmagukban értékelhető információt (3-1. táblázat).

A PICO-struktúra szerint felépített kérdésből számos, az egyes elemeknek megfelelő, az irodalomkeresés során felhasználható kifejezés szolgálhat kulcsszóként a kereséshez. A kifejezéseknek két típusa van: természetes nyelvi kifejezések az egészségügyi tevékenység mindennapos szóhasználatából, vagy az irodalomkeresés szempontjait már részben figyelembe vevő, meghatározott szókincsből merített kifejezések. Meghatározott szókincsből származó kifejezéseket használ több adatbázis az abban regisztrált cikkek jellemzésére, ill. azoknak a tartalomjegyzékbe való

3-1. táblázat

A strukturált kérdésfelvetés ún. PICO-modelljének alkalmazása egy a gyógykezelés megválasztására vonatkozó klinikai kérdésfelvetés példáján

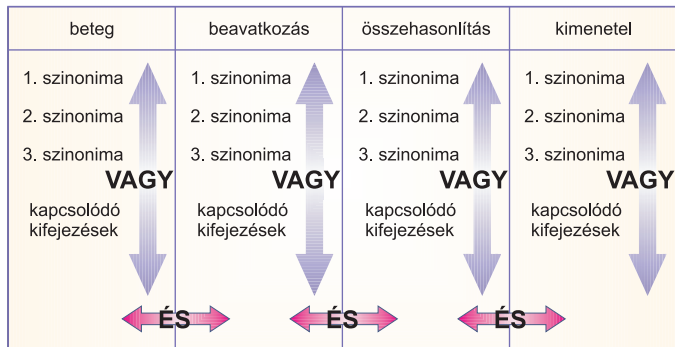
PICO-modell	Gyakorlati példa
Beteg	Korábban egészséges, 43 éves nőbeteg, akut mélyvénás thrombosis
Beavatkozás	Thrombolysis*
Összehasonlítás	A véralvadás gátlása (heparin-kezelés)*
Kimenetel	1. A thrombus oldódása 2. Poszt-thrombotikus szindróma kialakulása 3. Tüdőembólia kialakulása 4. Halálos kimenetel

A két csoport között voltaképpen két különbség is van, hiszen a thrombolysis-sel kezelték ugyanakkor nem (vagy nem feltétlenül) kapnak heparin-kezelést. Azaz a thrombolysis hatásai és a heparin-kezelés elmaradásának a hatásai együttesen érvényesülnek. A konkrét példában ez azért megengedhető, mert a heparin-kezelés hatását korábban már randomizált, kontrollált vizsgálatban placebóval szemben megítélték.

felvételére. A MEDLINE adatbázisban ezeket a meghatározott szókincsből származó kifejezéseket orvosi tárgyszavaknak (Medical Subject Headings, MeSH) nevezik. Az orvosi tárgyszavak használatának nagy előnye, hogy a tudományos közlemények megírásakor és későbbi szerkesztésekor általában külön gondot fordítanak a megfelelő tárgyszavak megválasztására, ezért viszonylag nagy eséllyel számíthatunk arra, hogy a kiválasztott tárgyszavak az adott közlemény legfontosabb mondanivalóját tükrözik.

Az orvosi tárgyszavakat vagy egyéb kiválasztott kifejezéseket az elektronikus irodalomkeresés során a „VAGY” (OR) és az „ÉS” (AND) kötőszavakkal célszerű összekapcsolni (3-1. ábra). Ezeket a kötőszavakat az ún. bool-algebrából eredően „boolean” operátoroknak nevezik. A „VAGY” kötőszó javasolható azoknak a kifejezéseknek az összekapcsolására, melyek szinonimák, vagy legalábbis egymással szo-

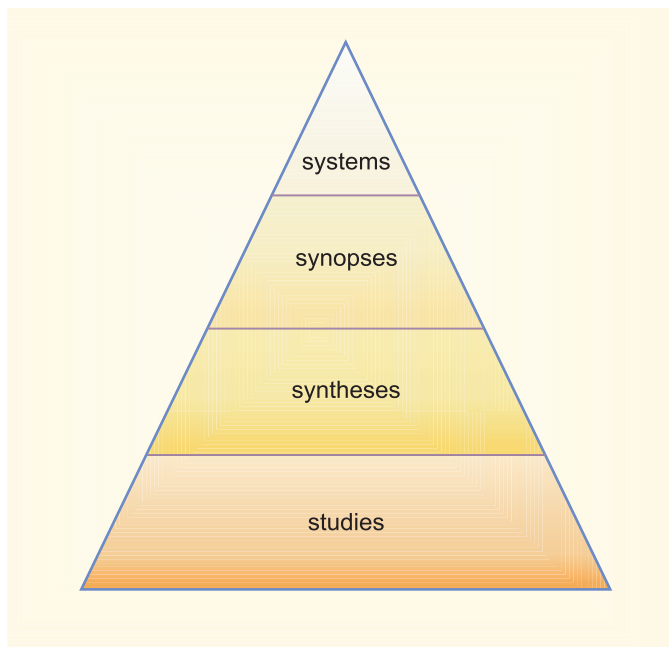
3-1. ábra. Az „és” valamint a „vagy” logikai összekötő kifejezések használata a szakirodalom keresésének az ún. PICO-modellen (betegek, beavatkozás, kontroll eljárás, kimeneteli mutató) alapuló módszerével



rosan összefüggő jelentéssel bírnak. Az egymással össze nem függő orvosi tárgyszavakat vagy egyéb kiválasztott kifejezések összekapcsolásához pedig az „ÉS” kötőszó használata javasolható (3-1. ábra).

A konkrét példában a thrombolyticus kezelésként meghatározott beavatkozás szinonimájaként célszerű egyes gyógyszerek nevét is szerepeltetni (pl. sztreptáz, stb.). Arra is célszerű ügyelni, hogy (angolul) a „thrombolysis” mellett például az „antithrombic therapy” is egyenértékűként írja le ugyanazt a beavatkozást. Hasonló módon, a „heparin therapy” és az „anticoagulant therapy” kifejezések közül is szabadon választhatnak a szerzők, azaz mindkét kifejezést szerepeltetnünk kell az irodalomkeresésben ahhoz, hogy valóban minden (vagy legalábbis minél több) releváns adatforrást felleljünk. Míg a PICO-kérdésvetítés egyes oszlopain belül általában a „VAGY” összekötő kifejezést használjuk, addig a teljes kérdésvetítés kialakításakor inkább az „ÉS” összekötő kifejezés használatára van szükség. A gyakorlatban a komplex kereső kifejezések hosszabb listája alakul ki, hiszen általában a PICO-kérdésvetítés minden oszlopában több szinonima szerepel, amiket minden lehetséges kombinációban egymáshoz kell illeszteni.

Az irodalomkeresés gyakorlati kivitelezésére nem könnyű általános tanácsokat adni (minden bizonnyal a jól megválasztott példákon történő egyéni gyakorlás lehet a jártasság megszerzésének a legeredményesebb módszere). Egy, a legjobb irodalom felkutatásában általában eredményesen használt keresési stratégia az adatforrásokat egy virtuális piramis részének tekinti (3-2. ábra). Ez a keresési stratégia az angol „systems, synopses, syntheses, studies” kifejezésekről a 4S stratégia nevet kapta.



3-2. ábra. Az irodalomkeresés ún. 4S piramison alapuló stratégiája. A 4S stratégia piramisának a csúcsán helyezkednek el rendszerek (systems), következő szintjén a szinopszisok (synopses), melyek áttekintések (reviews) vagy egyedi tanulmányok (studies) összefoglalásai

A 4S stratégia piramisának a csúcán helyezkednek el azok a rendszerek (systems), melyek a tudományos ismeretanyagot és a beteg kórtörténetét integrálják, és ezzel segítik elő az orvosi döntések meghozatalát. Az ilyen az orvosi döntéseket előkészítő és a döntéshozatalt támogató rendszerek kialakítására történnek kísérletek, azonban a mindennapi adatkeresés céljaira egyelőre ilyen rendszerek még nem hozzáférhetőek.

A 4S stratégia hierarchiájának a következő szintjén a szinopszisok (synopses), azaz összefoglaló munkák állnak (3-2. *ábra*). Ezek olyan áttekintések (reviews) vagy egyedi tanulmányok (studies) összefoglalásai, melyek minőségét előzetesen értékelték, és tartalmát a hétköznapi gyakorlat számára érthető formában foglalták össze. Ide tartoznak például az olyan, bizonyítékokon alapuló folyóiratok, mint pl. az Evidence Based Medicine, Evidence Based Mental Health és az Evidence Based sorozat egyéb folyóiratai, valamint más adatforrások, mint pl. a DARE, TRIP adatbázis (www.tripdatabase.com) és a Critically Appraised Topics (CAT), melyek interneten keresztül szabadon hozzáférhetőek. Meg kell győződni arról, hogy a talált áttekintő irodalom nem túl régi, és még mindig alkalmazható a gyakorlatban. Mivel a szinopszisok elkészítése időigényes, ezért szem előtt kell tartani, hogy valószínűleg léteznek viszonylag frissebb, a szinopszisban még nem tárgyalt bizonyítékok is.

A szintézisek különböző adatbázisokban (pl. Cochrane Library, MEDLINE) található szisztematikus irodalmi áttekintések. A Cochrane Együttműködés szisztematikus irodalmi áttekintéseket tartalmazó adatbázisa (Cochrane Database of Systematic Reviews [CDSR]) szigorú módszertani és szerkesztési eljárással készül. Azonban ebben is célszerű ellenőrizni az utolsó frissítés dátumát, az alkalmazott irodalomkeresési stratégiát és a keresett adatbázisokat. Ha valaki a PubMed-ben szeretne keresni szisztematikus irodalmi áttekintéseket, annak legrövidebb útja az adatbázisba beépített „Clinical Queries” keresőprogram alkalmazása. Amennyiben nincs szisztematikus irodalmi áttekintés az adott kérdés megválaszolására, egyedi vizsgálatokat tartalmazó adatforrásokban kell keresnie (3-2. *ábra*).

A klinikai kérdésfelvetések a betegellátás különböző szakaszaira vonatkozhatnak. A különböző gyakorlati kérdésekre pedig általában más-más típusú vizsgálatok adhatnak választ. A kórképek *felismeréséhez* szükséges diagnosztikai információkra vonatkozó kérdésekre általában keresztmetszeti vizsgálatok adhatnak választ. A gyógykezelés kérdései ma már általában a több lehetséges terapiás eljárás közötti választást jelentik, az ilyen típusú kérdésekre a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok adhatnak választ. A *kórjóslat* felállításához szükséges prognosztikai információk ismét elsősorban a megfigyeléseken alapuló kohorszvizsgálatokból és esetkontroll-tanulmányokból származhatnak. Mindhárom kérdéskör megválaszolásában segítségünkre lehetnek az egyes vizsgálatokat leíró elsődleges tanulmányok, de hasznát láthatjuk az elsődleges tanulmányok eredményeit összegző áttekintő közleményeknek is. A legalapvetőbb klinikai kérdésfelvetésekre választ adó jellegzetes vizsgálat típusokat a 3-2. *táblázatban* összegeztük.

3-2. táblázat

A legfontosabb klinikai kérdésfelvetésekre választ adó bizonyítékok jellegzetes típusai

Kérdésfelvetés	A bizonyítékok jellemző típusa
Diagnosztikai	Keresztmetszeti diagnosztikus vizsgálatok, diagnosztikus tanulmányokon alapuló szisztematikus áttekintő közlemények (köztük: metaanalízisek)
Terápiás	Randomizált, kontrollált vizsgálatok, szisztematikus áttekintő közlemények (köztük: metaanalízisek)
Prognosztikai	Megfigyelésen alapuló tanulmányok: kohorsztanulmányok, esetkontrolltanulmányok, a megfigyelésen alapuló tanulmányok szisztematikus áttekintő közlemények (köztük: metaanalízisek)

Megfigyeléseken alapuló klinikai vizsgálatok

A természettudomány csíráinak a megjelenésekor a megfigyelés volt a tudományos adatgyűjtés első eszköze. A mai értelemben vett természettudományos kutatás – hagyományosan Galilei nevéhez kötött – kialakulásakor előbb a természet megfigyelése körülményeinek a pontos rögzítése és így a megfigyelés megismételhetővé tétele, majd a körülmények jól meghatározott megváltoztatása, azaz a tudományos kísérlet megjelenése jelölte ki a fejlődés mérföldköveit. Bár az orvostudomány megfigyelései az egyszeri és megismételhetetlen emberi szervezetre vonatkoznak, azonban az orvostudomány fejlődése is a természettudományok fejlődéséhez hasonló módon alakult. Először az orvostudományon belül is az egyedi megfigyelések jelentették az adatgyűjtés alapvető módszerét. Ezek a megfigyelések eleinte strukturálatlan formában, általában történetként elbeszélve jelentek meg az orvosi gondolkodásban és az orvosképzés folyamatában. Az információ gyűjtésének és továbbadásának ezt az *anekdotikus* módját lassan az orvostudományon belüli is felváltotta a tudományos igényű megfigyelések időszaka.

Napjainkban is fontos szerepe lehet a legegyszerűbb megfigyelésnek is az orvostudomány fejlődésében. Például a legalább 10 000 magzatban igen súlyos teratogén ártalmat okozó Thalidomide (Contergan) gyógyszer károsító hatásának a felismerésében a gyógyszert szedő várandós anyák magzataiban megjelenő hatás megfigyelése és leírása játszotta az alapvető szerepet. A különböző egyedi jelenségek leírásának az orvostudományban használt formája az *esetleírás* (*esetismertetés*), ami több tekintetben különbözik az anekdotikus beszámólótól.

Mindenekelőtt az *esetleírás* is követi az orvostudományi publikációk ún. IMRAD felépítését. Az angol mozaikszó az Introduction (bevezetés), Methods (módszerek), Results (eredmények) and Discussion (megbeszélés) részek egymásutánosságát takarja a közleményen belül. Ennek a kötött struktúrának az a legnagyobb haszna, hogy a standard részek kötelező szerepeltetése megkönnyíti a közlemény, így az esetleírás minőségének a megítélését. További lényeges különbség a közleményként megfogalmazott esetleírás és az anekdotikus beszámoló között, hogy a közlemények, köztük az esetleírások is átesnek a pályatársak bírálatain. Azaz egy folyóiratban megjelenő esetleírást már egy vagy több szakember megítélte, és azt közlésre érdemesnek találta. Az orvostudományi publikáció gyakorlatában egyébként ma az esetleírás az egyik legnehezebben megjelentethető közlemény típus. A rangos folyóiratok megítélésben ugyanis nagy szerepet játszik a folyóiratban megjelent közleményekre történő hivatkozások átlagos száma, az ún. hatástényező (impakt faktor). Az egyes esetekről beszámoló közlemények pedig (függetlenül attól, hogy adott esetben igen nagy jelentősége lehet egy jelenség első felismerésének) érthetően kisebb általános érdeklődésre tarthatnak számot. Így a rangos folyóiratok többsége vagy egyálta-

lán nem, vagy csak igen korlátozott számban közöl esetleírásokat. Ebben a műfajban a közlésre benyújtott munkák elutasításának az aránya nem egy folyóirat esetében a 80%-ot is meghaladó érték.

Az esetleírás egy lehetséges kiterjesztése a több esetleírás ötvözéséből létrejövő ún. *esetsorozat*. Az esetsorozat olyan megfigyeléses tudományos adatgyűjtés végeredménye, melyben általában egy gyógyító-megelőző eljárás hatásosságáról, mellékhatásairól szolgáltatnak információt. Az orvostudományi közleményeknek ez a típusa igen hasznos lehet újonnan felismerésre kerülő betegségek sajátosságainak a feltérképezésekor, vagy éppen egy új gyógymód váratlan mellékhatásának a felismerésében (Thalidomidel). Ugyanakkor az is nyilvánvaló, hogy az esetek egymás mellé fűzése szinte csak véletlenszerűen eredményezhet új felismerést, az esetleírásokhoz vagy esetsorozatokhoz általában nem tartozik olyan előzetes feltételezés, amire a vizsgálat igen/nem kategóriájú információt szolgáltatathatna.

Az esetsorozatok egyfajta továbbfejlesztését jelenti az ún. *esetkontroll-vizsgálat*, ami általában olyan ok-okozati összefüggést kereső vizsgálat, ami egy betegségben szenvedő csoportot (esetcsoport) hasonlít össze olyan egyének csoportjával, akik nem szenvednek az adott betegségben (kontrollcsoport). Egy vagy több tényezőt kiválasztva össze lehet hasonlítani az esetcsoport és a kontrollcsoport adatait, így információt nyerve az adott tényező az esetek és a kontrollok közötti előfordulási gyakoriságáról. Az esetkontroll-vizsgálatok klasszikus példája a tüdőrák egyes típusai és a dohányzás közötti összefüggés felismerése. Ez a ma már közhelynek számító összefüggés fél évszázaddal ezelőtt nem volt nyilvánvaló. Ugyanakkor a tüdőrákban megbetegedettek a tüdőrákban meg nem betegedettekkel való összehasonlítása azt mutatta, hogy a betegek közötti jóval nagyobb arányban szerepeltek dohányosok.

Amilyen hatásos és fontos eszköz az esetkontroll-vizsgálat a különböző betegségekre hajlamosító tényezők azonosításában, annyira bizonytalan lehet, hogy az azonosított tényező valóban ok-okozati összefüggésben van-e a betegséggel. Hiszen könnyen elképzelhető, hogy voltaképpen valamilyen fel nem ismert, de a vizsgálttal szoros összefüggésben álló tényező okozhatja az adott kórképet. Így például életmódvizsgálatokból tudjuk, hogy a dohányzás bizonyos mértékig összefüggésben van az alkoholfogyasztással is. Ha nagyszámú tüdőrákos beteget összehasonlítanak a betegségben nem szenvedő kontrollokkal, akkor valószínűleg az alkoholfogyasztással kapcsolatosan is felismerhetővé válik egy hajlamosító jellegűnek látszó, de biológiailag nem magyarázható, valójában összefüggés. Az esetkontroll-vizsgálatok tehát csak egybeesésről, de nem ok-okozati összefüggésről tudnak információt szolgáltatni. (A tüdőrák és a dohányzás összefüggését is dohányossá tett kísérleti állatok vizsgálatával bizonyították be.)

Az esetkontroll-vizsgálat ún. *retrospektív vizsgálat*, hiszen a vizsgálat tervezése előtt már lejártak az események, létrejöttek azok az adatok, melyek majd lehetővé teszik az összefüggés kimondását vagy elvetését. Nagy előnye, hogy szinte bármilyen, a betegségek kialakulására esetleg hajlamosító tényező vizsgálatára kidolgozható esetkontroll elrendezésen alapuló kutatási stratégia. További előny, hogy a

vizsgálat általában mérsékelt költségekkel és gyorsan kivitelezhető. Ugyanakkor jelentős hátrány, hogy csak a már „spontán” létrejött adatok gyűjthetők össze, nem lehet tetszés szerint megválasztott tényezők esetleges hatását vizsgálni. Bizonyos mértékig mindig megkérdőjelezhető a retrospektív adatok megbízhatósága is, különösen, ha viszonylag hosszú időt, netán évtizedeket fog át az adatgyűjtés időszaka. (Például a ma tüdőrákban megbetegedettek valószínűleg sokkal kevésbé szívesen és hűen számolnak be 20 esztendővel ezelőtti dohányzási szokásaikról, mint az ugyanarról megkérdezett egészséges kontrollok.)

Az esetkontroll-vizsgálat hátrányai kiküszöbölhetőek az ún. kohorszvizsgálatban vagy más néven követéses vizsgálatban. Ennek a vizsgálatnak a legtisztább formájában bizonyos hatásnak kitett csoportot és párhuzamosan az adott hatásnak ki nem tett csoportot hasonlítanak össze valamilyen kimeneteli tényező, legtöbbször egy adott betegség kialakulásának a szemszögéből. Ez a vizsgálati elrendezés alkalmas arra, hogy kiküszöbölje az esetkontroll-vizsgálatok fentebb említett hátrányait. Ebben az elrendezésben ugyanis a vizsgálatot végzőknek lehetőségük van annak meghatározására, hogy milyen adatok jöjjenek létre a nyomon követés során. Másrészt az adatok felvétele akár egyidejűleg is történhet, ami jelentősen hozzájárulhat az adatgyűjtés pontosságához. Ugyanakkor a kohorszvizsgálat sajnos elveszíti az esetkontroll-vizsgálat egyszerűségéből fakadó előnyeinek nagy részét. Általában nagyon sokáig, sokszor évtizedeken keresztül kell nyomon követni az expozíciónak kitett és ki nem tett csoportot ahhoz, hogy felismerhető különbség alakuljon ki valamilyen kimeneteli mutató, például egy betegség kialakulása tekintetében. Emiatt a prospektív kohorszvizsgálatok kivitelezése nehézkes és költséges, ezért általában csak nagyon nagy népegészségügyi jelentőségű kérdésekben indokolt (például a csernobili katasztrófa után, vagy éppen a csecsemőtápszerekbe került melamin által kiváltott mérgeződések esetében).

A *kohorszvizsgálatnak* megtervezhető *retrospektív változata* is, például nemcsak a ma tüdőrákban megbetegedettek között lehet vizsgálni a korábbi dohányzás kérdését, de a múlt egy adott pillanatában dohányzók vagy nem dohányzók csoportjaiban is lehet vizsgálni a tüdőrák későbbi kialakulásának a kérdését. A dohányosok és a nem dohányosok két csoportjában tehát összehasonlítják, hogy a követési idő során milyen gyakorisággal lépett föl betegség, majd ebből vonnak le következtetést az expozíció és a betegség közötti összefüggésre. Ennek a vizsgálati elrendezésnek is megvannak az előnyei és hátrányai.

Összefoglalóan azt mondhatjuk, hogy a *4-1. táblázatban* felsorolt, ún. megfigyeléses vizsgálatok közös jellemzője, hogy a vizsgálatot végzők nem avatkoznak be a megfigyelt folyamat alakulásába. A dohányzás és a tüdőrák példájánál maradva ez azt jelentette, hogy kezdetben, amíg az összefüggés nem vált nyilvánvalóvá, a vizsgálók nem kívánták befolyásolni a dohányzási szokásokat. Az összefüggés felismerése után azonban természetesen nemcsak a bizonyító, állatokat a dohányzásnak kitévő kísérletek következtek, hanem olyan emberi vizsgálatok is, melyekben a dohányzás csökkentése útján kívánták elejét venni a tüdőrák kialakulásának. Ezek

az a pusztán megfigyelésen túlmenő, intervenciós vizsgálatok jelentik napjainkban az orvostudomány legfontosabb tudományos kutatási eszközeit. Nem véletlen, hogy a bizonyítékon alapuló orvoslásban is a beavatkozással járó vizsgálatok kapnak legnagyobb szerepet.

4-1. táblázat

A betegségekre és az egészség megőrzésére vonatkozó megfigyelések leírásának alapvető típusai

Strukturálatlan formában leírt egyedi megfigyelések (anekdoták)

Esetleírások

Esetsorozatok

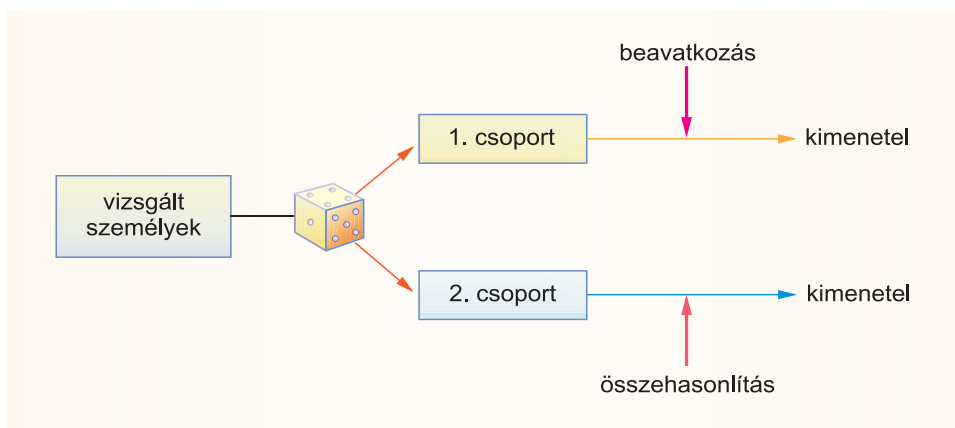
Esetkontroll-vizsgálatok

Kohorszvizsgálatok

Randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok

A 4. fejezetben tárgyalt vizsgálatokban nem történik aktív beavatkozás, ezért a fenti vizsgálat típusok eleve alkalmatlanok ok-okozati összefüggések megállapítására. Két megfigyelt jelenség mégoly szoros egymáshoz kapcsolódása (pl. dohányzás és tüdőrák) is legfeljebb felvetheti az ok-okozati összefüggés lehetőségét, hiszen soha nem zárható ki teljes biztonsággal, hogy mindkét jelenséget voltaképpen egy harmadik, előttünk még rejtve maradó ok hívja elő. Az orvostudományban nagy jelentőségű ok-okozati összefüggések igazolása csak aktív beavatkozás útján, ún. *kontrollált* vizsgálatban történhet. Az ilyen vizsgálatokban szereplők egyik csoportját kitesszük valamilyen hatásnak (például egy adott gyógyszerrel kezeljük), míg a másik csoportot nem éri ilyen hatás. Amennyiben a két csoport a vizsgálat kezdetekor minden más körülmény tekintetében hasonló volt, akkor a vizsgálat végén észlelt különbséget okkal tarthatjuk a beavatkozás következményének.

Az ún. *randomizált, kontrollált vizsgálat* (randomised controlled trail, RCT) ma az orvostudomány területén folyó kutatómunka legfontosabb módszere, tankönyvünkben is ennek a vizsgálati típusnak szenteljük a legnagyobb figyelmet. A randomizált, kontrollált vizsgálatok általános sémáját az 5-1. ábrán külön kiemeltük. A randomizált, kontrollált vizsgálatban a résztvevőket két csoportra osztják, az egyik csoportot kiteszik valamilyen beavatkozásnak, míg a másik csoportban nem végzik el az adott beavatkozást. Ezt követően egy meghatározott idő elteltével vizsgálják a beavatkozás következményeként kialakuló valamilyen kimenetelt. A randomizált, kontrollált vizsgálat mindig prospektív vizsgálat, hiszen a vizsgálat tervezése megelőzte a megfigyelni kívánt eseményeket.



5-1. ábra. A randomizált, kontrollált vizsgálatok általános sémája

A megfelelő kontrollcsoport kialakítása a klinikai vizsgálatok talán legfontosabb kérdése. Ideális esetben a kontrollcsoportot a vizsgált csoporttal egyidejűleg vizsgálják, és véletlenszerűen dől el a csoportba sorolás. A gyakorlatban azonban adódhatnak olyan klinikai helyzetek, amikor a szabályos randomizált, kontrollált vizsgálat etikai okokból, vagy más megfontolásból nem kivitelezhető. A lehetséges nehézségeket jól példázza egy mintegy két évtizede a valóságban lejátszódott eseménysor. A peroxiszóma funkciójának zavarásával járó betegségekben (például az ún. Zellweger-szindrómában) felvetődik egy telítetlen zsírsav, az erukasav terápiás felhasználása. Ezt az anyagot az ún. Lorenzo olaja étrendkiegészítő termékben szabadon meg lehet vásárolni. A *Lorenzo olaja* című játékfilm olyan módon tárgyalta a kérdést, hogy a közkedvelt színész által alakított szimpatikus főhős a saját beteg gyermekét kezelte sikeresen a készítménnyel, annak ellenére, hogy az ellenszenves figuraként bemutatott „hivatásos” orvosok nem javasolták a kezelést. A film bemutatását követően az európai orvostudomány vezető folyóirata, a *The Lancet* szerkesztőségi közleményben sajnálkozott azon, hogy a film lényegében kizárta annak a lehetőségét, hogy az erukasav terápiás hatásosságát valaha is randomizált, kontrollált tanulmányban vizsgálhassák, hiszen a filmet ismerő szülők közül szinte senki nem fog beletörődni abba, hogy a gyermeke esetleg a kontrollcsoportba tartozzon.

A példában említetthez hasonló esetekben a beavatkozás kontrollcsoportját csak egy múltbeli minta alkothatja. Az ilyen vizsgálati elrendezésben tehát a napjainkban kezeltékben észlelt kimenetelt a korábban nem ilyen módon kezeltékben korábban megfigyelt kimenetellel lehet összehasonlítani. Ez azért nem optimális helyzet, mert az eltelt idő alatt változhatott a betegség ellátásának általános módja, valószínűleg javult a betegellátás általános színvonala, változhattak az életkörülmények stb., azaz a két kimenetelben esetleg észlelt különbség nem feltétlenül a beavatkozás következménye. Elképzelhető, hogy a betegek sorsa ma már a beavatkozás nélkül is kedvezőbb alakul, azaz hamisan tulajdonítjuk a javulást a beavatkozás következményének. Sőt, még azt sem lehet kizárni, hogy a beavatkozás voltaképpen kárára van a betegeknek, csak éppen más, az idő során bekövetkezett változások kiegyenlítik, vagy esetleg még meg is haladják a beavatkozás káros hatását. A múltbeli kontrollcsoport vizsgálata tehát csak kivételes helyzetekben, más lehetőség híján választható vizsgálati elrendezés, a múltbeli kontrollokkal lefolytatott vizsgálatokból származó adatokat mindig kétkedéssel kell tekintenünk. Hangsúlyozni kell azonban azt is, hogy a múltbeli kontrollal folytatott vizsgálat is bizonyosan több információt egészít ki a kontroll, azaz összehasonlítási alap nélküli megfigyelésnél.

A randomizált, kontrollált vizsgálatok megtervezésekor számos olyan szempontot kell figyelembe venni, és lehetőség szerint érvényesíteni, melyek a vizsgálat minél objektívebb voltát biztosítják. A valóban véletlenszerű besorolás, a csoportok a vizsgálat kezdetekor összehasonlítható volta, a beavatkozás háromszorosan is maszkolt természete, a követéses vizsgálatból kiesettek kérdésnek a kezelés, valamint az eredmények kezelési szándék szerinti elemzése egyaránt fontos elemei a vizsgálat minél teljesebb objektivitása biztosításának. Az 5-1. táblázatban összefoglaltuk a randomi-

5-1. táblázat

A randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok tervezésének alapvető szempontjai

A valóban véletlenszerű besorolás

A csoportok összehasonlíthatósága a vizsgálat kezdetekor

A besorolás titkossága

Az eredmény független, vak kiértékelése

A követéses vizsgálatból kiesettek kérdése

Az eredmények kezelési szándék szerinti elemzése

zált, kontrollált vizsgálatoknak azokat a gyakorlati kulcskérdéseit, melyek a vizsgálat tervezéskor és az elvégzett vizsgálat minőségének a megítélésekor egyaránt alapvető fontosságúak.

A vizsgálatba történő *véletlenszerű, randombesorolás* a legfontosabb eszköze a tanulmányozott csoportok közötti kiindulási különbségek a lehető legkisebbre csökkentésének. A vizsgált személyek két csoportja nyilvánvalóan nem lesz tükörképe egymásnak, hiszen egyediségükben egyszeri és utánozhatatlan személyekből áll, akik számtalan tulajdonságukban különböznek egymástól. A véletlenszerű besorolással azonban elérhető, hogy a két csoportban a különböző tulajdonságok egyformán, az adott közösségre, városra, társadalomra, stb. jellemző módon szerepeljenek. Például, ha az adott társadalomban az elhízás 20%-os gyakorisággal van jelen, akkor a társadalom véletlenszerűen kiválasztott kisebb csoportjaiban is azt feltételezhetjük, hogy az elhízás prevalenciája nagyjából 20% körüli érték. Ha a vizsgált csoportok kellően nagyok, akkor okkal feltételezhető, hogy a legfontosabb sajátosságaikban az alapközösség sajátosságait tükrözik. Más szavakkal: a vizsgált beavatkozás lesz az egyetlen szisztematikus különbség a két csoport között. Tehát ha a két csoport között különbséget találunk a vizsgálat kimeneteli jellemzőjében, akkor okkal feltételezhetjük, hogy a különbséget a vizsgált beavatkozás okozza, és nem valamilyen ismeretlen hatású módosító tényező következménye.

A randomizálásra számos módszert lehet alkalmazni, azonban nem minden módszer biztosítja a besorolás valódi véletlenszerűségét. A korrekt és a nem megfelelő randomizálás (a bizonyítékokon alapuló orvoslás irodalmában alkalmazott közkeletű kifejezéssel: kvázi randomizálás) elkülönítésében jó szolgálatot tesz annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy vajon a vizsgálatba történő bevonást eldöntő személy ismerheti-e a besorolást már a döntésmeghozatal előtt. A randomizálásnak azok a módszerei, melyek biztosítják, hogy a vizsgálatba történő bevonáskor a csoportba történő besorolás mindenki számára ismeretlen legyen, általában korrekt randomizálási eljárások. Napjainkban leggyakrabban a számítógép által előállított, véletlenszerű listát használják a korrekt randomizálás biztosítására, de éppúgy megfelelhet a pénzérme feldobásával, kockadobással, vagy bármely más hagyományos módon történő sorrendiség kialakítása. A véletlenszerűen kialakult sorrendet aztán lezárt borítékokban, csak egyszer megnyitható számítógépes fájlokban, egy, a vizs-

gálatban részt nem vevő személy irattárában, vagy bármi más „fedett” módon meg lehet őrizni. Az a lényeg, hogy a kialakult sorrendet a vizsgálatot végzők csak a vizsgált személyek a vizsgálatba történő bevonását követően ismerhetik meg.

Azok a módszerek, melyek megengedik, hogy a vizsgálatba történő bevonáskor a csoportbesorolás már ismert legyen, nem biztosítják a valódi randomizálást. Így a kórházi felvételi naplósorszám, a születésnap páros vagy páratlan napra esése, a hét napjai alapján történő besorolás („hétfőn ebbe a csoportba, kedden abba”), az „egyed ide, a következőt oda” módszerek azért nem vezetnek valódi véletlenszerű besoroláshoz, mert a vizsgálatot végzők előre meg tudják jósolni, hogy egy adott személy melyik csoportba tartozik majd.

Lássunk egy konkrét példát a potenciális zavaró hatás szemléltetésére! Egy súlyos betegség új kezelési módját tanulmányozó vizsgálokban már kialakult az a benyomás, hogy a „kék” tablettával kezelték sorsa talán kedvezőbben alakul, mint a „zöld” tablettával kezelték. A vizsgálatba történő besorolás módszerének azt választották, hogy az első beteg „kék”, a soron következő „zöld” kezelést kap, és így tovább. Miután az előző beteget a „kék” csoportba sorolták, megjelenik a rendelőben egy következő, a vizsgálatba potenciálisan bevonható beteg. Ezt a már első pillantásra is szimpatikusan viselkedő beteget remegve aggódó házastársa és kicsiny gyermekei kísérik, egyszerűen a vizsgálok szeretnének mindent megtenni a beteg sorsának javítása érdekében. Igen ám, de most a kevésbé jó hatásúnak tűnő „zöld” tablettával kezelt csoportba kellene besorolni. Valószínűleg érezzük, hogy ilyen helyzetben túlságosan is könnyű kitalálni valamilyen szempontot, aminek alapján a vizsgálatba történő besorolás elhalasztható addig, amíg a beteg a kedvezőbbnek tűnő hatású „kék” tablettával kezelt csoportba lesz sorolható. Az ilyen következetesen „jószerű” beválogatásnak aztán az lehet a következménye, hogy a „kék” tablettával kezelt csoportban csupa szimpatikus és nagycsaládos beteg lesz, míg a „zöld” tablettával kezelt között több lesz a morózusabb alkatú, egyedülálló beteg. Azt pedig mondunk sem kell, hogy a támogató családi háttérnek önmagában is mekkora pozitív hatása lehet a gyógyulásra, a kapott tablettá „színétől” függetlenül.

Az 5-2. táblázatban egymással szembeállítottuk a randomizálás korrekt, valóban véletlenszerű besorolást eredményező módszereit a „kvázi randomizálás” módszerével. A randomizálás nem megfelelően megválasztott módszere a vizsgálatba történő szelektív beválogatást eredményezhet, azaz ún. szelektív torzítást (angolul: selection bias) idézhet elő. Természetesen hangsúlyozni kell, hogy itt nem valamifé-

5-2. táblázat

A vizsgálatba történő véletlenszerű randsorolás korrekt és bizonytalanságot eredményező módszerei

Korrekt randomizálás	„Kvázi” randomizálás
Sorshúzás eredménye lezárt borítékban	Alternáló besorolás
Sorshúzás eredménye kívülálló személynél	Besorolás a hét napjai alapján
Számítógép véletlenszámlistája	Besorolás a születésnap alapján

le tudatos csalásról van szó, hanem csak arról, hogy a csoportokba sorolás előzetes ismerete a tudat alatt is befolyásolhatja a vizsgálatba történő besorolást.

Bár a randomizálás alapvetően fontos a két vizsgált csoport összehasonlíthatóságának biztosításához, különleges helyzetekben azonban arra kényszerülhetünk, hogy a kontrollált vizsgálatot randomizálás nélkül végezzük el. Például egy súlyos fertőző betegség megelőzését szolgáló védőoltást etikai kötelességünk mindenkinek megadni, aki a fertőzésnek kitett, oltatható, és az oltást igényli. Ha lesznek olyanok, aki valamilyen okból az oltást mégis elutasítják, akkor ők egy vizsgálatban az oltottak kontrollcsoportjaként szerepelhetnek. Mivel nem véletlenszerűen dönt el, hogy ki kap, és ki nem kap oltást, ezért a vizsgálat végén észlelt hatást nem lehet egyértelműen az oltás következményének tulajdonítani, hiszen azok a személyek, akik az oltás visszautasítását választották, más tulajdonságaikban is szisztematikusan különbözhetnek azoktól, aki az oltást választották. (Például, ha az oltásról ismert, hogy az arra érzékenyekben csak lassan elmúló bőrkiütéseket okozhat, akkor a fiatalok valószínűleg nagyobb eséllyel utasítják el az oltást, mint az idősebbek.). Hangsúlyozni kell azonban azt is, hogy a nem véletlenszerűen kiválasztott kontrollal folytatott kontrollált vizsgálat is bizonyosan több információt szolgáltat a kontroll, azaz összehasonlítási alap nélküli megfigyelésnél.

A randomizálás sikerét az igazolja, ha a vizsgálat két ágán képződő csoportok egymástól nem különböznek olyan lényeges szempontokból, melyek az eredmények értékelését befolyásolhatnák. (Azt természetesen tudomásul kell venni, hogy mindig felvethetőek olyan tulajdonságok, melyekben két embercsoport tagjai szignifikánsan különböznek egymástól.) *A vizsgált csoportok összehasonlíthatósága* érdekében célszerű már a randomizált, kontrollált vizsgálat tervezésekor meghatározni, hogy a majdan kialakuló csoportoknak milyen paraméterek tekintetében kell feltétlenül hasonlóknak lenni egymáshoz. Az olyan, az első pillantásra is nyilvánvaló szempontok, mint az életkor, a nem, a társuló betegségek megléte vagy hiánya mellett általában nagy figyelmet kell fordítani a kezelni kívánt betegség kezelés előtti súlyosságának a megítélésére is. Például a 2-2. táblázatban felvázolt, egy thrombus feloldásával kapcsolatos klinikai helyzetben minden bizonnyal lényeges prognosztikai tényező a thrombotikus terület nagysága és a thrombus fennállásának az időtartama. Emellett természetesen számos más tényező is befolyásolhatja a kezelés eredményességét. Közöttük vannak viszonylag könnyen vizsgálható faktorok (pl. dohányzás, elhízás), de vannak olyan tényezők is, melyek csak komoly ráfordítások árán értékelhetőek (pl. a véralvadással összefüggésben álló genetikai polimorfizmusok).

Minden egyes randomizált, kontrollált vizsgálatban külön el kell dönteni, hogy a vizsgálat legfontosabb kimeneti kérdésének a megválaszolásához milyen potenciális befolyásoló tényezők lehetőségek szerinti egyensúlyát kell biztosítani a randomizálás segítségével. Ha ezek a tényezők egyforma súllyal szerepelnek az összehasonlított csoportokban, akkor a randomizálás elérte a legalapvetőbb célját. Amennyiben a véletlen úgy hozza, hogy a fontosnak tartott potenciális befolyásoló tényezők közül

valamelyik egyenlőtlenül oszlik meg a csoportok között, akkor ezt a tényezőt külön figyelembe kell venni az eredmények értékelésekor. Ha a thrombolyticus kezelés szignifikánsan gyorsabb felépülést biztosított, de az ilyen módon kezelt csoport átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a kontrollcsoport átlagéletkoránál, akkor az életkor szerepét külön vizsgálni kell a kezelés hatékonyságának a megítélésekor. Például az életkor alapján kialakított alcsoportok eredményeinek összevetésével vagy a korrelációanalízis módszerével elemezhetjük tovább az életkor és a kezelés eredményességének az összefüggését. Amennyiben ezek a kiterjesztett elemzések sem teszik lehetővé további következtetések levonását, akkor pedig a vizsgálat alapvető eredményét csak bizonyos életkori korlátozással tudjuk megfogalmazni.

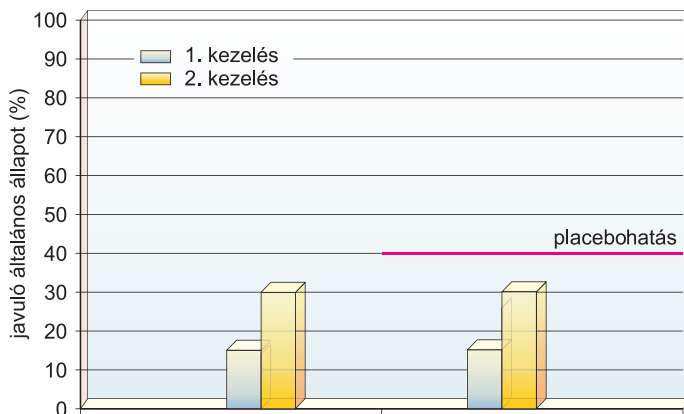
A randomizált, kontrollált vizsgálatok minősége megítélésének következő fontos eleme a *besorolás titkossága*. Korábban a „kettősen vak” követelményt határoztuk meg a besorolás titkosságának biztosításaként. A kettősen vak vizsgálat azt jelentette, hogy sem a vizsgált személy, sem pedig a vizsgálatot végző egészségügyi szakember nem tudhatott arról, hogy a vizsgált személy a vizsgálatnak a „beavatkozás”, avagy a „kontroll” ágán kap kezelést (5-1. ábra). A kettősen vak követelmény napjainkra „háromszorosan vak” követelménnyé bővült, ugyanis a randomizált, kontrollált vizsgálatoknak egyre inkább standard követelményévé válik, hogy a vizsgálat teljes értékelése is előzze meg a besorolás titkosságának a felfedését. A besorolás titkosságának jelentősége hosszas magyarázatot nem igényel. A vizsgálatot végzők nyilvánvalóan legalábbis szakmailag érdekeltek a vizsgálatuk sikerében, de sok esetben egzisztenciális érdekeltség is tartozhat egy új kezelési mód sikerességének a kimutatásához. Természetesen itt sem tudatos csalást kell feltételeznünk a vizsgálatot végzők részéről, hanem olyan tudatalatti mechanizmusok működését, melyek a vizsgálat eredményeinek objektív megítélését megnehezítik. (Például az új kezelési mód esetleges mellékhatásait a tudat alatti szinten is kevésbé érzékelheti az a személy, aki érdekelt az új kezelési mód mellékhatás-mentességében). Az is nyilvánvaló, hogy az eredménnyel szemben támasztott „elvárás” a vizsgálatot követő értékelést is akár akaratlanul befolyásolhatja.

A besorolás titkosságának a vizsgált személlyel szembeni megőrzése pedig a placebohatás minimalizálását szolgálja. Közismert, hogy szinte minden orvosi beavatkozásnak van valamilyen mértékű placebohatása, hiszen már önmagában az a tény, hogy az orvos tesz valamit a beteg érdekében, előre vetíti az állapot javulásának a reményét. Régóta kezelt krónikus betegségek esetében a placebohatás igen jelentős is lehet, például a reumás eredetű, krónikus ízületi fájdalomtól szenvedő betegeknek akár 40%-a reagálhat a fájdalomérzés csökkenésével teljesen közömbös anyagot tartalmazó tablettá bevétele után. (Részben azért, mert már számos, valóban fájdalomcsillapító hatású hatóanyagot tartalmazó gyógyszert fogyasztott, így a központi idegrendszere arra kondicionálódott, hogy a gyógyszer bevétele után a fájdalom enyhül.) Nyilvánvaló, hogy az a beteg, aki ismert módon az új kezelési módot kapja, nagyobb bizalommal viseltetik a kezelés iránt, mint az a beteg, aki tudott módon

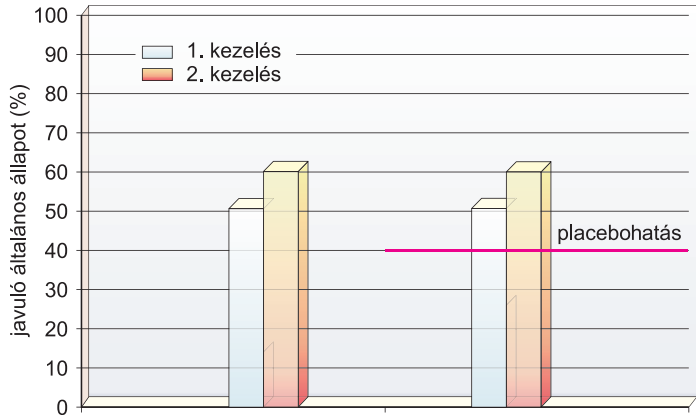
„csak” a régebbi kontrollkezelésben részesül. A kezelés iránti nagyobb bizalom pedig valószínűleg a kezelési utasítások pontosabb betartását, vagy éppen a jótékony hatások határozottabb észlelést eredményezheti, azaz befolyásolhatja a kezelés eredményességének a megítélését. A kezelés maszkolásával ez a hatás kiküszöbölhető.

A placebohatással kapcsolatban azt is hangsúlyozni kell, hogy a placebohatás nagyságának az ismerete elengedhetetlen feltétele egy kezelési mód gyakorlati szempontból történő megítélésnek. A fel nem ismert, jelentős placebohatás ugyanis tévútra vezethet egy egyébként gondosan megtervezett randomizált, kontrollált vizsgálat értékelésekor. Az 5-2. ábrán felvázoltuk egy olyan randomizált, kontrollált vizsgálat legfontosabb eredményét, amiben azt vizsgálták, hogy két eltérő kezelési mód milyen hatással van az általános állapotnak, a beteg által megítélt javulására egy krónikus betegségben. Csak az ábra bal oldalára rátekintve, a 2. kezelési mód egyértelmű és jelentős előnye lehetne a következtetés, hiszen kétszer nagyobb mértékben számoltak be javulásról az ilyen módon kezelték, és ezért a 2. kezelési mód alkalmazását javasolhatnánk (5-2. ábra). Ha azonban az ábra jobb oldalán megjelölt placebohatást is figyelembe vesszük, akkor azonnal nyilvánvalóvá válik, hogy mindkét kezelési mód voltaképpen ártalmára van a betegeknek, egyiket sem szabad alkalmazni. Hasonlóan félrevezető lehet a placebohatás figyelmen kívül hagyása egyébként eredményes kezelések összevetésekor is. Ha csak az 5-3. ábra bal oldalára tekintünk, akkor nem látunk nagy különbséget a két összehasonlított kezelési mód hatása között. Ha azonban a placebohatást is figyelembe vesszük, akkor kiderül, hogy a 2. kezelési mód kétszeresen nagyobb mértékben járult hozzá a betegek állapotának a javulásához, mint az 1. kezelési mód (5-3. ábra). Ha a 2. kezelési mód költségesebb, vagy éppen nagyobb eséllyel fenyeget mellékhatás kialakulásával, mint az 1. kezelési mód, akkor pusztán az ábra bal oldalának adatai alapján szinte bizonyosan nem választjuk ezt az egyébként kétszeresen eredményesebb terápiát.

5-2. ábra. Két különböző, a placebohatást el nem érő hatásosságú kezelés, az általános állapot javulásra gyakorolt hatásának megítélése a placebohatás ismerete nélkül (az ábra bal oldala) és a placebohatás ismeretében (az ábra jobb oldala)



5-3. ábra. Két különböző, a placebohatást meghaladó hatásosságú kezelés, az általános állapot javulásra gyakorolt hatásának megítélése a placebohatás ismerete nélkül (az ábra bal oldala) és a placebohatás ismeretében (az ábra jobb oldala)



A placebohatás ismeretének elengedhetetlen szükségessége azt jelenti, hogy minden kezelési módot először is placebóval szemben kell megvizsgálni. A korszerű orvostudomány a legtöbb gyakori betegség ellátásának területén már túl van ezeken az első vizsgálatokon, azaz ismert a legelsőként alkalmazott kezelésnek a kezelés hiányával összevetett hatása. Így ezekben a kórképekben ma már nem indokolt a placebóval történő összehasonlítás. Egy a placebóval szembeni összehasonlításban bizonyítottan hatékony kezelési mód egy újabb, a remények szerint még hatékonyabb kezelési móddal történő összevetésekor természetesen már a két kezelési mód egymáshoz viszonyított hatását kell vizsgálnunk. Az újonnan felmerült kezelési mód placebóval történő összehasonlítása nemcsak felesleges és etikai aggályokat felvető (ti. a placebóval kezelt kontrollcsoportba kerülők nem kapnának meg egy korábban már bizonyítottan hatékony kezelést) eljárás lenne, hanem az eredmények értékelését is megzavarhatná. Az újonnan bevezetni szándékozott kezelési módnak a placebóval szemben kimutatott kedvező hatása ugyanis nemcsak ennek a kezelési módnak a jótékonyosságát mutathatja, hanem a hagyományos kezelési mód káros (mellék)hatására is utalhatna.

A randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok gyakorlatában tehát általában egy korábban más placebóval szemben kimutatottan eredményes kezelési eljárást egészítenek ki egy újabb terápiás elemmel, és a hagyományos eljárás a kiegészítéssel összehasonlított hatását értékelik. Ezt az általános elvet azonban nem mindig lehet alkalmazni, hiszen például hasonló támadáspontú gyógyszerek együttes alkalmazásának sokszor határt szabnak a káros mellékhatások. A régi kezelést az újonnan kidolgozott kezeléssel gyökeresen felváltó randomizált, kontrollált vizsgálatok értékelésekor ezért a régi kezelés elhagyását önálló változóként célszerű figyelembe venni.

A vizsgálatból kiesettek kérdése ugyancsak meghatározó tényezővé válhat a randomizált, kontrollált vizsgálatok minőségének a megítélésekor. Ideális esetben természetesen ugyanannyi beteg megfigyeléséről lehetne beszámolni a vizsgálat lezá-

rásakor, mint ahány beteggel a vizsgálat megkezdődött. A klinikai gyakorlatban azonban számos ok miatt válhatnak ki a vizsgálatba besorolt, a vizsgálatban egy adott pillanatig résztvevő betegek a vizsgálatból. Ezek az okok lehetnek a vizsgált beavatkozástól függetlenek, de össze is függhetnek a beavatkozással. A vizsgálatból a beavatkozástól független okból történő kiválásra az szolgálhat példaként, amikor egy krónikus betegség gyógyszeres kezelésének valószínűleg hosszú vizsgálata során a betegek egy része lakóhelyet változtat, és így kikerül a megfigyelésből. Ugyanakkor például a beavatkozással szorosan összefüggő módon okozhatja a vizsgált személyek a vizsgálatból való kiválását az alkalmazott kezelés kellemetlensége, netán mellékhatása. Míg a beavatkozástól független okból történő kiválás valószínűleg nem befolyásolja a vizsgálat eredményét, addig a beavatkozással összefüggésben történő kiválás alapvető hatást gyakorolhat a vizsgálat eredményére. Ezért minden gondosan megtervezett és kivitelezett randomizált, kontrollált vizsgálatban pontosan kell ismerni nemcsak a vizsgálatból kiváltak számát, hanem a kiválás okát is.

A fenti követelményt természetesen sokkal könnyebb felállítani, mint a klinikai vizsgálatok hétköznapi gyakorlatában teljes mértékben érvényre juttatni. Éppen ezért nem könnyű annak meghatározása, hogy a vizsgálatból való kiválás milyen mértékét tekinthetjük még elfogadhatónak, illetve ezen belül hány esetben fogadhatjuk el a vizsgálatból való kiválás okának tisztázatlanságát. Tudomásom szerint az általános orvostudomány vezető világlapja, a *The New England Journal of Medicine* következetesen visszautasítja minden olyan randomizált, kontrollált vizsgálat közlését, melyben a vizsgálatból kiesettek aránya meghaladja a 20%-ot. Talán ennek a folyóiratnak a példája alapján is, de ez a 20%-os érték egyfajta „ökölszabályként” általánosan elfogadottá vált a bizonyítékokon alapuló orvoslás szakirodalmában. Tehát azokat a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokat, melyekben a vizsgálatból kiváltak aránya meghaladja a 20%-ot, általában nem tekintjük gondosan tervezett és kivitelezett vizsgálatoknak. Kivételek természetesen vannak, hiszen például egy prevenció vizsgálatnak a nagyon hosszú távú, akár évtizedeken átnyúló eredményei is igen értékesek lehetnek az egészségügy számára, ugyanakkor ilyen különleges esetben tudomásul kell vennünk, hogy a vizsgálatból kiváltak aránya magas. Ugyanakkor természetesen vannak olyan klinikai kérdésfelvetések is, melyekben a vizsgálatból kiváltak számának jóval alatta kell maradnia a 20%-os értéknek. Például egy akut betegség kórházi kezelését tanulmányozó randomizált, kontrollált vizsgálatban csak kivételes esemény lehet a vizsgálatból való kiválás, hiszen ha ebben az éles helyzetben sok betegnél szakad meg a kezelés, akkor az aligha jelenthet mást, minthogy a választott kezelési mód a betegek egy jelentős része számára valamilyen okból alkalmatlan.

A vizsgálatból valamilyen okból kiváltak kérdése átvezet a randomizált, kontrollált vizsgálatok minősége megítélésének egyik legtöbbet vitatott területéhez, az ún. *kezelési szándék szerinti értékelés* kérdésköréhez (angolul: intention to treat analysis). A randomizált, kontrollált vizsgálatok többségében ugyanis a vizsgált személyek csak részben kapják meg azt a kezelést, amit a vizsgálati protokoll szerint meg kellett

volna kapniuk. A tervezett kezelés megszakadhat a beteg elhatározásából (ne feledjük: egy klinikai vizsgálatba bevont betegnek bármikor joga van akár indoklás nélkül is úgy dönteni, hogy kilép a vizsgálatból!), de nem egy esetben kényszerűen abba kell hagyni a kezelést káros mellékhatás kialakulása miatt is. A súlyos betegségekben folytatott randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban az is előfordulhat, hogy a beteg meghal a tervezett kezelés maradéktalan megvalósítása előtt. A klinikai gyakorlatban nem ritka az a helyzet sem, amikor a vizsgálat egyik ágára besorolt beteg a vizsgálat közben átkerül a vizsgálat másik ágára. Itt természetesen nemcsak arra kell gondolni, hogy valaki figyelmetlen volt, és „a kék tablettákat felcserélte a zöld tablettákkal” (bár a gyakorlatban ez is előfordulhat...), hanem elsősorban a kezelés módosításának orvosi szükségességére. Például egy heparinterápiában részesülő, a thrombolyticus kezelés szempontjából a kontrollcsoportba tartozó végtagtrombózisos betegben olyan pulmonalis embolisatio is kialakul, ami önmagában is aktív thrombolyticus kezelés indikációja.

Az okok sokasága vezethet tehát ahhoz a nemkívánatos helyzethez, hogy egy randomizált, kontrollált vizsgálat lezárásakor csak a vizsgálat személyek egy részéről lesz elmondható, hogy a vizsgálati protokoll szerinti teljes kezelést megkapták. Hangsúlyozni kell, hogy a vizsgálat értékelésének a megkezdésére ez az alapvetően kedvezőtlen helyzet már kialakult, az értékeléskor csak annyit tehetünk, hogy megkíséreljük a kedvezőtlen körülmény vizsgálatot befolyásoló hatását mérsékelni. (Azt is hangsúlyozni kell, hogy természetesen illúzió lenne azt várnunk, hogy egy emberekben végzett vizsgálatban minden pontosan úgy alakul, ahogy azt a vizsgálat megtervezésekor kigondoltuk. Amíg egy józan határon belül maradnak, addig ezek az eltérések a gyógyító munka természetes velejárójának tekintendők.)

Egy nem 100%-osan a vizsgálati terv szerint lezajlott randomizált, kontrollált vizsgálat értékelésekor a formális logika talaján állva két dolgot tehetünk: vagy figyelmen kívül hagyjuk, vagy pedig figyelembe vesszük a nem pontosan a vizsgálati protokoll szerint kezelt személyek eredményeit. Amennyiben figyelmen kívül hagyjuk ezeknek a személyeknek az eredményeit, akkor a *megvalósult kezelés alapján* értékeljük a vizsgálatot (angolul: per protocol analysis). Ez első pillantásra jó megoldásnak látszik, hiszen így a teljes egészében megvalósított beavatkozás hatását vetjük össze a teljes egészben kivitelezett kontroll eljárás hatásával. Látszólag a lehető legtisztább formában valósítjuk meg a randomizált, kontrollált vizsgálat tervezésekor kitűzött célt. Igen ám, de a megvalósuló gyógykezelések általában a való életben sem egyeznek meg 100%-os pontossággal a tervezett gyógykezelésekkel. Amennyiben egy randomizált, kontrollált vizsgálatban csak azoknak a vizsgált személyeknek az eredményeit értékeljük, akikben 100%-ig megvalósult a kezelési terv, akkor ezzel a megvalósult kezelés szerinti értékeléssel minden bizonnyal túlértékeljük azt a hatást, ami az adott beavatkozástól egy klinikai vizsgálat keretein kívül remélhetünk. Más szavakkal: a megvalósult kezelés szerinti értékelés megkönnyíti a beavatkozás hatásosságának a kimutatását, mivel ideális körülmények

között vizsgálja a hatást, hiszen azokat a személyeket, akiknél a körülmények nem voltak ideálisak, egyszerűen kihagyjuk az értékelésből.

Amennyiben úgy döntünk, hogy a randomizált, kontrollált vizsgálat értékelésekor figyelembe vesszük azoknak a vizsgált személyeknek az adatait is, akik nem kapták meg maradéktalanul a vizsgálati tervben meghatározott kezelést, akkor aligha tehetünk mást, mint hogy ezeknek a személyeknek az eredményeit abba a csoportba beillesztve értékeljük, amelyikbe a randomizáláskor kerültek. Nyilvánvalóan nem kezdhetünk el új csoportokat alkotni a vizsgálat során felmerült esetleges szempontok alapján. A kezelési szándék szerinti értékelés azonban az első pillantásra illogikusnak látszhat, hiszen a részben, vagy akár teljes egészében meg nem valósult kezelést úgy tekintjük, mintha megtörtént volna (pl. a thrombolyticus kezelés hatásának megítélésakor figyelembe vesszük annak a betegnek az adatait is, akiben a gyógyszer adásának első percében allergiás reakció jelentkezett, és így gyakorlatilag nem kapta meg a protokollban szereplő terápiát). Ez a látszólagos logikátlanság sok nehézséget okoz a bizonyítékokon alapuló orvoslás oktatásában is, a tapasztalatok azt mutatják, hogy a kezelési szándék szerinti értékelés gondolatának az elfogadtatása az oktatás egyik legnehezebb feladata.

Pedig a látszólagos logikai ellentmondás feloldható akkor, ha egy randomizált, kontrollált vizsgálat célját az adott vizsgálaton túlmutató gondolatkörben definiáljuk. Az orvostudomány területén folytatott vizsgálatoknak ugyanis a legalapvetőbb célja nem lehet más, mint a betegségek jelenleginél eredményesebb gyógyításának, illetve az egészségmegőrzés jelenleginél jobb módszereinek a kidolgozása. Mivel az orvoslás jelenleg létező gyakorlatában a kórállapotok elsöprő többségében rendelkezünk már valamilyen gyógyító és megelőző eljárással, ezért az orvosi tudományos kutatómunka célja általában a régi eljárás egy újjal történő felváltása következményeinek a megítélése. Ugyanakkor az is nyilvánvaló, hogy egy új eljárás bevezetése általában költségekkel és kockázatokkal jár az egyén és a társadalom számára egyaránt. Ezek a költségek és kockázatok indokolják azt az általánosan elfogadott álláspontot, hogy a hatástalan új eljárás bevezetéséből fakadó káros következményeket általában nagyobbban értékeljük a hatásos, új eljárás be nem vezetéséből fakadó káros következményeknél.

A matematikai statisztika nyelvén szólva azt mondhatjuk, hogy a randomizált, kontrollált vizsgálatok értékelésekor jobban tartunk az ún. 1-es típusú, mint az ún. 2-es típusú hiba elkövetésétől. Az 1-es típusú hiba ugyanis akkor fordul elő, ha a vizsgálók tévesen arra a következtetésre jutnak, hogy a két vizsgált csoport között eltérés van, holott a valóságban nincs ilyen eltérés. A 2-es típusú hiba pedig azt jelenti, hogy a kutatók tévesen arra a következtetésre jutnak, hogy nincs különbség a két vizsgált csoport között, holott a valóságban van különbség. A kezelési szándék szerinti értékelés megnehezíti a beavatkozás hatásának a kimutatását, ezért csökkenti az 1-es típus hiba elkövetésének a kockázatát, ugyanakkor megnöveli a 2-es típusú hiba esélyét. A megvalósult kezelés szerinti értékelés viszont megkönnyíti a beavat-

kozás hatásának a kimutatását, ezzel megnöveli az 1-es típusú hiba elkövetésének az esélyét, és csökkenti a 2-es típusú hiba kockázatát.

A fenti gondolatmenet alapján napjainkban általánosan elfogadott követelmény, hogy a randomizált, kontrollált vizsgálatokat a kezelési szándék szerint kell értékelni. Ugyanakkor speciális helyzetekben helye lehet a megvalósult kezelés alapján történő értékelésnek is (általában nem a kezelési szándék szerinti értékelés helyett, hanem amellel). Például a thrombolyticus kezelésnek ismert és rettegett mellékhatása a pulmonalis embolisatio. Ezért elképzelhető, hogy egy, a thrombolyticus kezelés hatását tanulmányozó randomizált, kontrollált vizsgálat értékelésekor a thrombus oldódását a kezelési szándék szerinti csoportosításban, míg a pulmonalis embolisatiót a megvalósult kezelés szerinti csoportosításban értékeljék (azaz csak azoknak a betegeknek az eredményeit vegyék figyelembe, akik teljes dózisban és maximális ideig ki voltak téve a potenciálisan mellékhatást okozó gyógyszernek). Ezzel a kettős értékeléssel a beteg érdekeit szolgáljuk, hiszen az új beavatkozás jótékony hatásának a kimutatását megnehezítjük, ugyanakkor a potenciálisan veszélyes mellékhatás felismerését megkönnyítjük.

A fenti példa is mutatja, hogy mind a kezelési szándék szerinti értékelés, mind pedig a megvalósult kezelés alapján történő értékelés csupán módszertani eszköz, melynek a használatát az adott randomizált, kontrollált vizsgálat sajátosságai és célkitűzései határozzák meg. A kezelési szándék szerinti és a megvalósult kezelés alapján történő értékelés legfontosabb sajátosságait az 5-3. táblázatban hasonlítottuk össze.

5-3. táblázat

A randomizált, kontrollált vizsgálatoknak a kezelési szándék szerinti vagy a megvalósult kezelésen alapuló értékelése

Kezelési szándék szerinti értékelés	Megvalósult kezelés szerinti értékelés
Minden vizsgált személy eredményeit értékelik	Csak azoknak az eredményeit értékelik, akik 100%-osan megkapták a vizsgálati tervben meghatározott kezelést
A vizsgálat másik ágára került személyek adatait is az eredeti, a randomizálásnak megfelelő csoportban értékelik	A vizsgálat másik ágára került személyek adatait figyelmen kívül hagyják
Megnehezítheti a beavatkozás eredményességének az igazolását	Megkönnyítheti a beavatkozás eredményességének az igazolását
Megnehezítheti a nemkívánatos mellékhatás felismerését	Megkönnyítheti a nemkívánatos mellékhatás felismerését

A randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok kritikus értékelése

Az orvosi kutatómunka eredményeit általában a pályatársak által elbírált, folyóiratokban megjelenő közlemények formájában hozzák nyilvánosságra, ideértve a csak elektronikus formában létrehozott folyóiratokat is. A közleményekben megfogalmazott eredmények minőségének a megítélése azonban természetesen nem alapulhat pusztán a megjelentető folyóiratoknak a minőségén, például a folyóirat hatástényezőjén, hiszen egy mégoly értékes folyóiratban is megjelenhet megalapozatlan állításokat tartalmazó közlemény. (A hatástényező, vagy a magyarban is gyökeret vert elnevezéssel *impakt faktor*, a tudományos folyóiratok átlagos idézettsége alapján létrehozott mutatószám. Az *impakt faktort* úgy számítják ki, hogy a folyóiratban a megelőző két évben publikált cikkekre az adott évben kapott idézetek számát elosztják a folyóiratban a megelőző két évben megjelentetett cikkek számával. Minél magasabb ez az érték, annál nagyobb hatásúnak és így „értékesebbnek” tekinthető egy tudományos folyóirat.) A folyóiratnak és a folyóiratban megjelent közlemény minőségének az összefüggése talán a színész és a színészi alakítás összefüggéséhez hasonlítható: bár neves színésztől általában jó alakítást szoktunk látni, azonban a színkritikus mégsem elégedhet meg a színész hírnevével, hanem kritikusan értékelni kell minden egyes színpadi megjelenését.

A tudományos közlemények kritikus értékelése a közleményben leírt eredmények jól meghatározott és megismételhető módszer szerinti elemzése és interpretálása. A kritikus értékelésnek egyaránt része a vizsgálat tervezésének és kivitelezésének elemzése, az eredmények feldolgozási módjának értékelése, valamint az eredmények megbízhatóságának és gyakorlatban való alkalmazhatóságának a megítélése. Hangsúlyozni kell, hogy a kritikus értékelés mindig egy adott közlemény minőségének a szerzők személyétől és a megjelenés helyétől független megítélését jelenti.

Minden orvostudományi (és a legtágabban vett egészségtudományi) közlemény kritikus értékelésekor, így a randomizált, kontrollált vizsgálatok minőségének a megítélésekor is arra a három alapvető kérdésre keressük a választ, hogy: 1. megbízhatók-e az eredmények, 2. melyek a vizsgálat eredményei, 3. mennyire hasznosíthatóak a vizsgálat eredményei a betegek ellátásában. Minél megbízhatóbbak az eredmények, minél világosabban megfogalmazhatóak az eredmények és minél nagyobb az eredmények a gyakorlati felhasználhatósága a felmerült orvosi, vagy egyéb egészségügyi probléma megoldásában, annál értékesebbnek tartjuk az adott vizsgálatot.

A különböző „műfaji” kategóriákba tartozó orvosi közlemények kritikus értékelésének ma már jól kidolgozott módszertana van. Európában az oxfordi székhelyű *Critical Appraisal Skills Program (CASP)* gondolatmenetének és az értékelést segítő kérdőíveinek a használata terjedt el. Ennek a szervezetnek is, de más, az orvosi köz-

6-1. táblázat

Tizenegy alapvető kérdés a randomizált, kontrollált vizsgálatok kritikus értékeléséhez

1. A tanulmány világosan körülírt kérdésre keresi a választ?
2. A betegeket random módon választották be a vizsgálati csoportokba?
3. Követhető-e a vizsgálatba bevont minden egyes személy sorsa a közleményben, és a megfelelő csoportba sorolva dolgozták-e fel a vizsgált személyek eredményeit?
4. A vizsgálatot végző kutatók, a vizsgálatban résztvevő személyek és az eredményeket feldolgozók „vak”-ok voltak-e az alkalmazott eljárás szempontjából?
5. Az összehasonlításra kerülő csoportok hasonlóak voltak-e a vizsgálat kezdetekor?
6. A vizsgált eljárást leszámítva a két csoportot hasonló módon kezelték-e?
7. Milyen jelentős volt a vizsgált eljárás hatásossága?
8. Mennyire pontosan, megbízhatóan mérték a vizsgált eljárás hatásosságát?
9. Általánosíthatók-e az eredmények a saját egészségügyi szolgáltatásunkra?
10. Minden fontos végeredményt (kimenetelt) megvizsgáltak-e?
11. A gyakorlat szemszögéből is számottevő kedvező eredmények kellő mértékben ellensúlyozzák-e a vizsgált eljárással járó költségeket és esetleges kockázatokat?

A Critical Appraisal Skills Programme angol nyelvű dokumentumának a magyarországi TUDOR Projekt keretében, a Department for International Development (Anglia) támogatásával készült fordítása alapján.

lemények kritikus megítélésével foglalkozó szervezeteknek a különböző segédanyagai és kérdőívei is szabadon hozzáférhetőek az interneten: jelen sorok írásakor a <http://www.unisa.edu.au/cahe/CAHECATS> tárhelyen 48 dokumentum, köztük a CASP mozgalom a randomizált kontrollált vizsgálatok értékeléséhez készített kérdőíve is letölthető. A 6-1. táblázatban ennek a kérdőívnek a TUDOR mozgalom által elkészített magyar változata alapján, tömörítetten összefoglaltuk a randomizált, kontrollált vizsgálatok kritikus értékelésének a legfontosabb szempontjait. Az alábbiakban a kérdőív kérdésfelvetéseinek a sorrendjében tárgyaljuk a randomizált, kontrollált közlemények kritikus értékelését. Ez a kritikus értékelés jórészt a randomizált, kontrollált vizsgálatok minősége megítélésének az előző fejezetben tárgyalt szempontjain alapszik.

1. A tanulmány világosan körülírt kérdésre keresi a választ?

Egyértelmű válasz csak jól megfogalmazott kérdésre adható. A randomizált, kontrollált vizsgálatot leíró tudományos közleményben pontosan definiálni kell a vizsgált személyeket (Patients), a tanulmányozni kívánt beavatkozást (Intervention), az összehasonlításra szolgáló, legtöbbször régebbi, hagyományos eljárást (Control) és azt a kimeneteli mutatót, aminek alapján a beavatkozás eredményességét meg

kívánják ítélni (Outcome). Tehát a randomizált, kontrollált vizsgálat kérdésfelvetésének lényegében meg kell felelnie a tankönyv 2. fejezetében tárgyalt PICO-modellnek.

A *vizsgált személyek* meghatározásakor általában egy tanulmányozni kívánt betegség vagy egészségügyi kockázati helyzet definiálása a kiindulási pont (pl. mélyvénás thrombosis). Ennek leszögezése után legtöbbször az adott helyzetben legfontosabb módosító tényezők meghatározása következik (pl. a thrombus elhelyezkedése, nagysága, a thrombosis klinikai következményei stb.). A vizsgált személyek körének meghatározásában általában megjelölnek az életkorra, az általános egészségi állapotra, vagy más kísérőbetegségekre vonatkozó információkat is. A gyakorlatban sokszor bevételi és kizárási kritériumok párhuzamos kijelölése útján határolják körül a vizsgálat résztvevőinek körét. Erre azonban nincs felétlenül szükség, hiszen ugyanaz a kritérium más megszövegezésben egyaránt szolgálhat bevételi és kizárási feltételként is.

Tartalmilag a vizsgált személyek meghatározásának része a vizsgálat helyszínének a pontos leírása is. Ugyanis a betegség sajátosságai és a beteg személyes tulajdonságai mellett a kimenetben fontos szerepet játszhat az a genetikai és környezeti háttér is, melyben a vizsgálatot elvégezték. Például egy az egészség megőrzését célul kitűző prevenció beavatkozásnak látványos eredménye lehet ott, ahol a megelőzni kívánt állapotra hajlamosító genetikai tényezők és környezeti hatások nagymértékben jelen vannak. Ugyanannak a beavatkozásnak viszont esetleg semmilyen kedvező hatása nem lesz kimutatható olyan helyszínen, ahol a genetikai háttér és a környezeti hatások eleve valószínűtlenné teszik a megelőzni kívánt állapot kialakulását.

A *tanulmányozni kívánt beavatkozást* olyan részletességgel és pontossággal kell leírni, hogy az legalábbis elvileg reprodukálható legyen egy másik vizsgáló csoport számára. Hasonló pontossággal kell meghatározni az összehasonlítás alapjául szolgáló *kontroll-eljárást* is. Mindenképpen világosan meg kell határozni, hogy a tanulmányozni kívánt beavatkozást kontroll-eljárás helyett, vagy azt kiegészítendően alkalmazták-e a vizsgálat „aktív” ágán részt vevő csoportban.

A világosan körülírt kérdésfelvetésnek meghatározóan fontos eleme a kimeneteli mutatók határozott definiálása. Határozott különbséget kell tenni azonban az egyetlen elsődleges kimeneteli mutató és az esetleg több, másodlagos kimeneteli mutató között. Egy randomizált, kontrollált vizsgálatnak elvileg egyetlen egy elsődleges kimeneteli mutatója lehet, ugyanis a vizsgálatba bevonandó személyek számának meghatározásához szükséges ún. statisztikai bizonyító erő (angolul: statistical power) számítása különböző kimeneteli mutatók esetén különböző csoportnagyságot eredményez. Ha a thromboliticus kezelés a thrombus oldódására gyakorolt hatása, azaz egy viszonylag gyakori klinikai következmény kimutatásához szükséges csoportnagyság alapján terveztük meg a vizsgálatot, akkor ugyanaz a vizsgálat szinte bizonyosan elégtelen nagyságú (angolul: underpowered) lesz egy jóval ritkább jelenségre, például az egy hónapon belüli újbóli munkába állásra gyakorolt hatás kimutatására. Annak a világos definiálásával, hogy az adott vizsgálatban a throm-

bus oldódása az elsődleges, míg az egy hónapon belüli újbóli munkába állás csak másodlagos kimeneteli tényező, a vizsgálatot végzők mintegy előre meghatározzák, hogy melyik eredményüknek milyen súlya lesz. Az elsődleges kimeneteli mutatóra vonatkozó eredmény perdöntő megállapítás lesz (hiszen ezt a kérdést szem előtt tartva tervezték meg a vizsgálatot), ugyanakkor a másodlagos kimeneteli mutatókra vonatkozó eredményeknek jóval kisebb lesz a súlyuk.

Az elsődleges és másodlagos kimeneteli mutatók közötti világos különbségtételnek igen nagy jelentősége lehet a randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményeinek az interpretációjában. Ha a fentebb felidézett példában a vizsgálat eredményeit összefoglalók úgy fogalmaznak, hogy „a thrombolyticus kezelésnek kedvező hatása volt a thrombus feloldódására, de nem befolyásolta az egy hónapon belüli újbóli munkába állást”, akkor ezzel a mondattal akaratlanul is megtévesztik az olvasót. A korrekt megállapítás ugyanis a következő lenne: „a thrombolyticus kezelésnek kedvező hatása volt a thrombus feloldódására, az egy hónapon belüli újbóli munkába állásra gyakorolt hatást pedig nem vizsgáltuk, hiszen a jelen vizsgálatunk ennek a hatásnak a tanulmányozására nem alkalmas”.

Az elsődleges kimeneteli mutató *a priori* definiálása tehát alapfeltétele annak, hogy a randomizált, kontrollált vizsgálat kritikus értékelésekor az eredmények megfelelően interpretálhatóak legyenek. Ennek az alapfeltételnek a teljesülését napjainkban megkönnyíti, hogy a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokat nemzetközi adatbázisokban nyilvántartásban tartják. A vizsgálat engedélyezésének feltétele, hogy a vizsgálatot végzők a kimeneteli mutatók meghatározását is magába foglaló vizsgálati protokollt a nyilvánosság számára is hozzáférhető adatbázisban rögzítsék. Így a vizsgálat alapján készített tudományos közlemény(ek) kritikus értékelésekor akkor is azonosítható a vizsgálat elsődleges kimeneteli mutatója, ha azt a szerzők maguk a közleményben esetleg nem hangsúlyozzák.

2. A betegeket random módon választották be a vizsgálati csoportokba?

A véletlenszerű besorolás a randomizált, kontrollált vizsgálatnak a fogalmi meghatározásához tartozó elem (a klasszikus logika nevezéktanával: *diferentia specifica*). Mégis, a randomizált, kontrollált vizsgálatokat tárgyaló közlemények kritikus értékelésének egyik alapvető szempontja a dokumentáltan korrekt randomizálás. A közleményben nem elegendő azt meghatározni, hogy randomizált vizsgálatról volt szó, hanem a randomizálás pontos módszerét is meg kell határozniuk a szerzőknek. A közlemény olvasójának meg kell bizonyosodnia arról, hogy az 5-2. táblázatban egymással szembeállított korrekt randomizálási módszerek és „kvázi randomizálási” metodikák közül a szerzők a korrekt módszerek valamelyikét

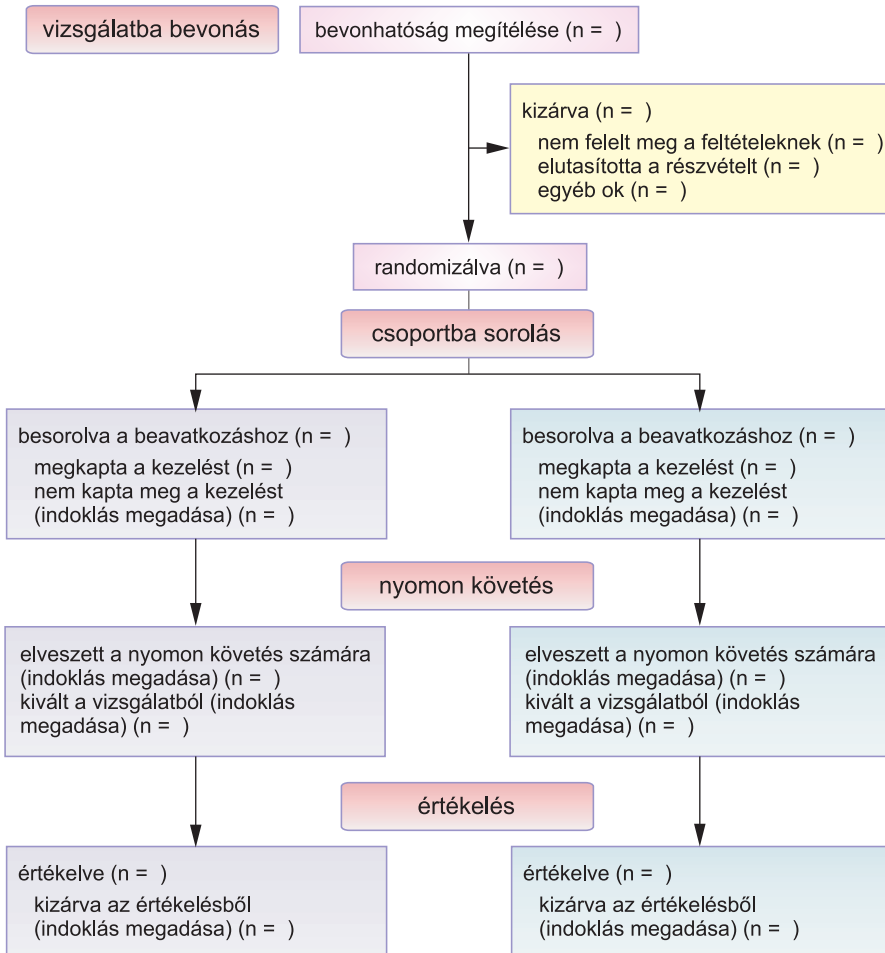
választották. Ha a randomizálás módszere mégsem volt korrekt, akkor a vizsgálatot nem tekinthetjük valódi randomizált, kontrollált vizsgálatnak, és így voltaképpen be is fejezhetjük az adott közlemény randomizált, kontrollált vizsgálatként történő kritikus értékelését.

A fentebb megfogalmazott szigorú elv gyakorlatban történő alkalmazása azonban nem problémamentes. Néha még napjainkban is találkozhatunk olyan tekintélyes folyóiratban megjelenő, randomizált, kontrollált vizsgálatot tárgyaló tudományos közleménnyel, melyben a szerzők elmulasztják a randomizálás módszerének a leírását. Ha a közlemény egyebekben megfelel a bizonyítékokon alapuló orvoslás szempontjainak, akkor azt feltételezhetjük, hogy a randomizálás módszere leírásának a hiánya a szerzők és szerkesztők figyelmetlenségének a következménye. Ebben az esetben folytatható a tanulmány randomizált, kontrollált vizsgálatként történő kritikus értékelése (ha az adott közlemény a gyakorlat szemszögéből fontos információt szolgáltat, akkor érdemes a szerzőkkel felvenni a kapcsolatot, és a meggyőződnie a randomizálás módszerének valóban korrekt voltáról).

Még nagyobb nehézséget okozhat a randomizálás minőségének a megítélése az olyan randomizált, kontrollált vizsgálatok kritikus értékelésekor, melyek több évvel, netán több évtizeddel ezelőtt jelentek meg. Amint azt az *1. fejezetben* láttuk, a bizonyítékokon alapuló orvoslás gondolatkörének és kritériumrendszerének széleskörű elterjedése meghatározóan az elmúlt évtized eredménye. Az azt megelőző időszakban megjelent randomizált, kontrollált vizsgálatok esetében alig remélhetjük, hogy a randomizálás módszerének a leírását megtaláljuk a közleményben (és sok év eltelével a szerzőkkel való kapcsolatfelvétel lehetősége is jóval bizonytalanabb, mint egy napjainkban megjelent közlemény esetében). Ebben a helyzetben nem tehetünk mást, minthogy jóhiszeműen feltételezzük a randomizálás korrektségét, és folytatjuk a vizsgálat kritikus értékelését.

3. Követhető-e a vizsgálatba bevont minden egyes személy sorsa a közleményben, és a megfelelő csoportba sorolva dolgozták-e fel a vizsgált személyek eredményeit?

A randomizált, kontrollált vizsgálatok kritikus értékelésének egyik legalapvetőbb szempontja, hogy a vizsgált személyeknek ne vesszen nyoma a vizsgálat közben. Ez annyira fontos szempont, hogy napjainkban a legtöbb tudományos folyóirat megköveteli a vizsgált személyekkel történő „elszámolás” standard formában történő megjelenítését a közleményen belül. A „Consolidated Standards of Reporting Trials” (CONSORT, magyarul: a vizsgálatokról történő beszámolás összesített standardja) cím alatt összefoglalt, és rendszeresen felfrissített irányelvek nemcsak leírás formájában, de ajánlott folyamatábraként is definiálják a vizsgálatba bevont minden egyes



6-1. ábra. A randomizált, kontrollált vizsgálatokban résztvevő személyeket leíró folyamatábra a CONSORT 2010 (Consolidated Standards of Reporting Trials 2010) elveinek megfelelően

személy sorsa nyomon követésének elvárt módszerét. A 6.1. ábrán a CONSORT legújabb, 2010-es átdolgozásában ajánlott folyamatábrát szerepeltetjük, hasonló folyamatábra szerepel ma már a randomizált, kontrollált vizsgálatokat tárgyaló tudományos közlemények többségében.

A CONSORT követelményeinek megfelelően, a vizsgálat legalább 5 időpontjában számot kell adni a vizsgált személyekről (6-1. ábra). Első lépésként definiálni kell, hogy hány személynek ajánlották fel a vizsgálatban való részvételt. A második adatközlésnek a randomizálás időpontjára kell vonatkoznia. Bár formailag csak ebben az időpontban kezdődik a vizsgálat, azonban a gyakorlat igényt tart annak az ismeretére is, hogy a vizsgálatba bevonni szándékozottak közül hányan nem jutottak el a randomizálásig. Ha ez a szám magas, akkor az vagy a felvételi és kizárási

kritériumok szigorúságára, vagy pedig a részvételtől való elzárkózás nagy arányára utal. Mindkét esetben felvetődik, hogy a végül is randomizálásra került csoport jelentősen különbözhet attól az átlagos populációtól, melyben az adott beavatkozás szóba kerülhet. Ennek a körülménynek nyilvánvalóan jelentősége lehet a vizsgálat eredményei általánosíthatóságának megítélésekor (lásd lentebb).

A számbavétel harmadik kötelező állomása a beavatkozási periódus vége. Ekkor kell számot adni arról, hogy hány vizsgált személyben sikerült a beavatkozást maradéktalanul megvalósítani a vizsgálat egyes ágain, illetve hány személyben nem történt meg a beavatkozás a protokollban leírt módon. Ennél a megítélési lépénél kell feltüntetni a vizsgálati csoportok közötti esetleges váltást is („kék tabletta helyett zöld tabletta”). A beavatkozás lezárulását követő helyzet egyben a számbavétel negyedik lépcsőjének, a nyomon követésnek a kiinduló helyzete is. Ennél a negyedik lépésnél a nyomon követés időszakára vonatkozóan kell megadni a vizsgálatból kiváltak számát. A számbavétel ötödik lépése a nyomon követés lezárulásával következik, amikor a beavatkozás és a nyomon követés együttes lezárása után kialakul az elsődleges és másodlagos kimeneteli mutatók szempontjából értékelhető vizsgált személyek köre. Az itt adódó szám azonban még nem feltétlenül a vizsgálat végső számszerű mutatója, mert a teljes értékelésre elvileg alkalmas vizsgált személyek egy részét általában valamilyen szempontból ki kell zárni az értékelésből (leggyakrabban a laboratóriumi feldolgozásra szánt minta hiánya, vagy a laboratóriumi vizsgálat sikertelensége miatt).

A fentiekben leírt 5 értékelési időpont közül kettő esetleg egybeeshet, például ha a beavatkozás végét rögtön értékelés követi, nyomon követési időszak nélkül. Összetett klinikai vizsgálatokban azonban az sem ritka, hogy 5-nél több időpontban kell pontosan számot adni a vizsgálatba bevont személyekről (például ha egy várandós anyában végzett beavatkozást az anya és a megszületett gyermek együttes nyomon követése zárja le).

A randomizált, kontrollált vizsgálatba bevont személyek sorsának a pontos nyomon követése sokszor a kritikus értékelés egyik legnehezebb feladata. Különösen problematikus lehet az „esetszámok” azonosítása azokban a régebbi közleményekben, melyek nem tartalmazzak a 6-1. ábrához hasonló grafikai megjelenítést. Ilyenkor elsősorban a vizsgált személyeknek a randomizáláskori adatait megjelenítő, illetve vizsgálat kimeneteli mutatóira vonatkozó adatközlő táblázatokban és grafikonokban szereplő „n-értékei” alapján alkothatunk képet a vizsgált személyek számának alakulásáról a vizsgálat során.

A randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményei kezelési szándék szerinti értékelésének sajátosságairól és fontosságáról az 5. fejezetben már szóltunk. Az ott leírtakat itt annak hangsúlyozásával egészítjük ki, hogy a kezelési szándék szerinti értékelés a napjainkba széles körűen elfogadott és a legtöbb tekintélyes tudományos folyóirat által formálisan is megkövetelt módszere a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok adatai értékelésének. Amennyiben egy randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot tárgyáló közlemény eltér ettől a gyakorlattól, és nem adja meg az

eltérés elfogadható magyarázatát, akkor akár felmerülhet annak a gyanúja is, hogy a szerzők nem kívánják megosztani az olvasókkal vizsgálatuk eredményeinek egyik lehetséges interpretációját.

A randomizált, kontrollált vizsgálatok kritikus értékelésének fentebb tárgyalt, három szempontját akár egyfajta szűrőnek is tekinthetjük. Amennyiben a három szempont közül akár csak egyikben is határozott negatív értékelést kell adnunk a vizsgálatról, akkor kérdéses, hogy érdemes-e a további szempontok értékelésével foglalkoznunk. Egy, a vizsgálati struktúra alapkérdéseiben (kérdésfelvetés, randomizálás, a vizsgált személyekkel történő „elszámolás”) rossz minőségű vizsgálat ugyanis akkor sem szolgáltathat megbízható információt, ha egyéb vonatkozásokban az orvostudomány legkorszerűbb eszközrendszerére támaszkodik. (A vázolt probléma sajnos nem csupán elméleti lehetőség. Napjainkban is jelennek meg olyan randomizált, kontrollált vizsgálatok egyébként tekintélyes folyóiratokban, melyekben az orvostudomány valamilyen aktuális csúcstechnológiájának az alkalmazása háttérbe szorítja a bizonyítékokon alapuló orvoslás alapelveinek a következetes alkalmazását. Egyik-másik ilyen tanulmány egy futóhomokra épített barokk kastély képzetét keltheti a bizonyítékokon alapuló orvoslás alapelveivel tisztában lévő olvasóban.) Amennyiben a 6-1. táblázatban szereplő első három kérdésre pozitív választ tudunk adni, akkor érdemes folytatnunk a randomizált, kontrollált vizsgálat kritikus értékelését.

4. A vizsgálatot végző kutatók, a vizsgálatban résztvevő személyek és az eredményeket feldolgozók „vak”-ok voltak-e az alkalmazott eljárás szempontjából?

Az 5. fejezetben tárgyaltuk részletesen, hogy miért fontos a csoportba sorolás (beavatkozás vagy kontroll eljárás) elrejtése a vizsgálatban résztvevők előtt. Ezt a szempontot napjainkban már szinte minden randomizált, kontrollált vizsgálatban érvényesítik, mégpedig általában olyan módon, hogy a vizsgálatot értékelők különválnak a vizsgálatban résztvevő egészségügyi dolgozóktól („háromszorosan vak vizsgálat”). Általában a sok évvel ezelőtt végzett és közleményben megjelentetett randomizált, kontrollált vizsgálatokban is figyelembe vették azt a szempontot, hogy a csoportba sorolás a vizsgált személyek és a vizsgálatot végzők számára se lehessen ismert. Az értékelést végzők a vizsgálatban végzőktől való különválasztása viszonylag új követelmény, ezért reálisan legfeljebb az elmúlt néhány évben végzett randomizált, kontrollált vizsgálatok esetében felvethető szempont.

5. Az összehasonlításra kerülő csoportok hasonlóak voltak-e a vizsgálat kezdetekor?

Egy randomizált, kontrollált vizsgálatot tárgyaló tudományos közleménynek napjainkban gyakorlatilag elengedhetetlen része egy táblázat, amiben a vizsgált csoportok a vizsgálat kezdetekor való összehasonlíthatóságát elemzik. Ennek a betegek személyét leíró demográfiai adatokat és a befolyásolni kívánt egészségügyi helyzetet jellemző klinikai adatokat tartalmazó táblázatnak a kiterjedtségét az adott vizsgálat célkitűzései határozzák meg. A már idézett CONSORT állásfoglalás egy kardiovaszkuláris betegséget (így a könyvünkben már többször említett mélyvénás thrombosis) tanulmányozó randomizált, kontrollált vizsgálatban 3 demográfiai jellemző, 3, a vizsgálatba lépéskor mért mutató és 6, az orvosi anamnézisből származó adat összevetését hozza példának (6-2. táblázat). A folyamatos változóval jellemezhető adatokat átlag és standard deviáció formájában (abban a ritka esetben, ha valamiért nem követnék a normális megoszlást, akkor medián és szélsőértékek, vagy osztópontok formájában), míg a diszkért változókat abszolút számok és százalékos megoszlás formájában célszerű megadni. Ha valamilyen betegség súlyosságát a betegek csoportokba osztásával jellemzik, akkor súlyossági csoportonként külön-külön meg

6-2. táblázat

Kardiovaszkuláris betegséget tanulmányozó randomizált, kontrollált vizsgálatban résztvevő személyek fontosabb adatai a vizsgálat kezdetekor

Adat	Az adat megadásának formája
Demográfiai adatok	
Életkor	év (standard deviáció)
Nem	abszolút szám (százalékos megoszlás)
Dohányzás	abszolút szám (százalékos megoszlás)
Mért jellemzők a vizsgálatba történő belépéskor	
Vérnyomás	Hg mm (standard deviáció)
Szívfrekvencia	ütés/perc (standard deviáció)
Szérumkoleszterin-koncentráció	mmol/l (standard deviáció)
Adatok az orvosi anamnézisből	
Koronáriabetegség	abszolút szám (százalékos megoszlás)
Myocardialis infarctus	abszolút szám (százalékos megoszlás)
Angina pectoris	abszolút szám (százalékos megoszlás)
Perifériás érbetegség	abszolút szám (százalékos megoszlás)
Magas vérnyomás	abszolút szám (százalékos megoszlás)
Cukorbetegség	abszolút szám (százalékos megoszlás)

A CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) 2010 irányelve alapján, módosítva

kell adni az abba a csoportba tartozó betegek számát és százalékos arányát (a súlyosági fokozatokat értelmetlen lenne „összeátlagolni”).

Érdekes kérdés a matematikai statisztikai módszerek alkalmazása egy randomizált, kontrollált vizsgálat kiindulási adatainak elemzésére. Bár a statisztikai módszerek korrekt módon használhatóak a 6-2. táblázatban szereplő adatok vizsgálati csoportok közötti összehasonlítására, azonban a ma egyre inkább elfogadott vélemény szerint a statisztikai módszerek alkalmazása ebben az esetben illogikus és felesleges. A csoportok összehasonlítását szolgáló statisztikai próbák ugyanis azt vizsgálják, hogy vajon a véletlen következménye-e egy adott változó értékének megoszlása az összehasonlított csoportok között. Egy randomizált, kontrollált vizsgálatban a korrekt módon elvégzett randomizálást követően tudjuk a fenti kérdésre adható választ: igen, a vizsgálat kezdetekor csoportok közötti minden különbség a véletlen műve. A különbség nagyságának és a kimeneteli mutatók alakulását esetlegesen befolyásoló hatásának a megítélésére pedig nem a statisztikai próbák hivatottak, hanem az egészségügyi ismeretek már rendelkezésre álló halmaza alapján kell állást foglalnunk ebben a kérdésben. Ha például a thrombolyticus kezelés csoportjába besorolt betegek átlagosan 5 évvel idősebbek, mint a kontrollcsoportba sorolt betegek, akkor ez a különbség attól függetlenül lehet klinikailag jelentős vagy jelentéktelen, hogy milyen eredményt ad egy statisztikai próba.

Egy randomizált, kontrollált vizsgálatot tárgyaló közlemény kritikus értékelésekor tehát a csoportok a vizsgálat kezdetkor összehasonlítható voltát a szerzők által szolgáltatott adatok alapján, de nem a statisztikai próbák segítségével, hanem az orvostudomány már rendelkezésre álló adatai tükrében „szubjektív” módon tudjuk megítélni.

6. A vizsgált eljárást leszámítva a két csoportot hasonló módon kezelték-e?

Ennek a szempontnak a teljesüléséről viszonylag könnyű meggyőződni a randomizált, kontrollált vizsgálatot tárgyaló közlemény módszereket leíró részének az áttanulmányozásával. Ebben a részben a szerzőknek a vizsgálat mások által történő megismétlését (legalább elvileg) lehetővé tevő részletességgel kell beszámolniuk nemcsak arról, hogy mit terveztek tenni a beavatkozás és a kontroll eljárás keretében, hanem arról is, hogy az eredeti protokollhoz képest milyen változtatások történtek a vizsgálat során.

Egy klinikailag jelentős, tehát az érintettek sorsát nagymértékben befolyásoló kérdést tanulmányozó randomizált, kontrollált vizsgálat általában éveken keresztül zajlik. A viszonylag hosszú időszak során felmerülhetnek, és a gyakorlatban gyakran fel is merülnek olyan szempontok, melyek a vizsgálat tervezésekor még nem

lehetek ismertek, ugyanakkor jelentősen befolyásolhatják a vizsgálat menetét. Az évek során felszínre kerülhet olyan, a vizsgálatától független külső információ, amit figyelembe kell venni a vizsgálat folytatásakor (pl. megjelenhet egy új laboratóriumi módszer, amivel pontosabban lehet jellemezni a beteg valamilyen sajátosságát). De felmerülhetnek magában a vizsgálatban is olyan belső szempontok, melyek a továbbiakban követendő eljárás módosítását igénylik (pl. előre nem látott költségek merülnek fel, vagy éppen nyilvánvalóvá válik, hogy az eredeti bevételi/kizárási kritériumok alkalmazása mellett nem lehet kellő számú beteget bevonni a vizsgálatba). Az ilyen kényszerhelyzetekben szükséges változtatások nem feltétlenül csökkentik a vizsgálat értékét (adott esetben éppen növelhetik is egy új felismerés vizsgálatba történő beépítése útján), azonban az esetleges befolyásoló hatás csak akkor ítéltető meg, ha a módosításokat pontosan dokumentálják a szerzők. Ennek a dokumentálásnak a megléte vagy hiánya a randomizált, kontrollált vizsgálat kritikus értékelésének hangsúlyos szempontja. Ugyanakkor pusztán az a tény, hogy a vizsgálat során a vizsgálók az eredeti vizsgálati tervhez képest változtattak a beavatkozás vagy a kontroll eljárás módszerében, önmagában nem tekinthető minőségi mutatónak.

7. Milyen jelentős volt a vizsgált eljárás hatásossága?

Az észlelt hatás nagyságának a megítélése a randomizált, kontrollált vizsgálatok kritikus értékelésének egyik legnehezebb eleme. Egy biológiai jelenségben bekövetkező változás nagysága ugyanis általában csak az adott összefüggésben értelmezhető, nem vehető össze valamilyen abszolút skálával. Például a szisztolés vérnyomás 3 Hgmm-rel történő csökkenése egy új vérnyomáscsökkentő gyógyszer magas vérnyomásban szenvedő betegekben történő vizsgálatokor valószínűleg nem jelentős hatás. Ha azonban egészségesek vizsgálatokor azt találjuk, hogy a fizikai aktivitás szerény növelésével a szisztolés vérnyomás értéke 3 Hgmm-rel csökkenthető, akkor ezt a hatást potenciálisan igen jelentősnek minősíthetjük a lakosság egészsége megőrzésének összefüggésében.

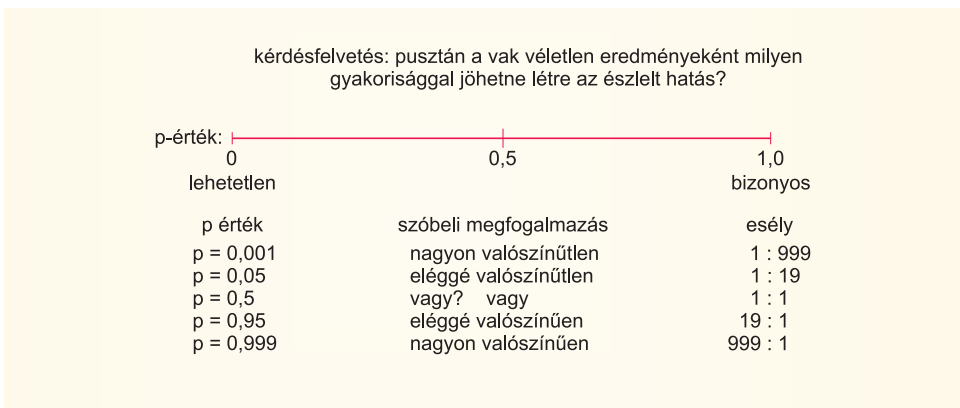
A klinikai hatás jelentősége megítélésének bizonytalansága vezetett a matematikai statisztikai módszerek orvostudományi kutatómunkában való elterjedéséhez. Számos statisztikai próba alkalmas ugyanis arra, hogy két adatsor közötti különbség „szignifikanciáját” megítélje. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a jól hangzó „szignifikáns különbség” kifejezés valójában nem jelent többet, mint hogy egy adott vonatkoztatási rendszeren belül, egy adott szempontból a különbséget jelentősnek tartjuk. Bármilyen statisztikai próbát alkalmazunk is, a számítás végeredménye nem lesz más, mint egy p -érték (a latin eredetű probabilitas, magyarul valószínűség szóból), amit aztán értelmeznünk kell.

A biológiai statisztikában a p -érték az ún. első fajta hibának, azaz az igaz nullhipotézis hibás elvetésének a valószínűségét adja meg. Egy randomizált, kontrollált

vizsgálatban a nullhipotézis általában annak a feltételezése, hogy a vizsgálat ágai (beavatkozás a kontrolllejárással összehasonlítva) között a kimeneteli mutató tekintetében nincs különbség.

A 6-2. ábrán grafikailag is megjelenítettük a p-érték értelmezését. Ha egy statisztikai teszt 0,5-es p-értéket eredményez, akkor a teszt egyenlő valószínűségűnek minősíti mindkét összehasonlított lehetőséget. Egy randomizált, kontrollált vizsgálat esetében tehát a 0,5-es p-érték a gyakorlat számára azt jelenti, hogy az adott vizsgálat semmiféle információt nem szolgáltatott annak a kérdésnek a megválaszolásához, hogy a beavatkozás a kontrolllejárással szemben hatással van-e a kimeneteli mutató alakulására. Amennyiben a p-érték 0,5-nél nagyobb, akkor a vizsgálat eredményei azt támasztják alá, hogy a beavatkozás független a kimeneteli mutató alakulásától. Minél közelebb van a p-érték az 1-hez, annál valószínűbb, hogy nincs összefüggés a beavatkozás és a kimeneteli mutató alakulása között. Amennyiben a p-érték 0,5-nél kisebb, akkor a vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a beavatkozás hatással van a kimeneteli mutató alakulására. Minél közelebb van a p-érték a 0-hoz, annál jelentősebb mértékben befolyásolja a beavatkozás a kimeneteli mutató alakulását. Most már csak az a kérdés, hogy valamilyen biológiai statisztikai tesztet használva, milyen p-érték esetében vethetjük el a nullhipotézist, azaz mikor igazolhatjuk a beavatkozás kontrolllejárással szembeni jelentős különbségét?

A feltett kérdésre nincs megcáfolható, minden élethelyzetre alkalmazható válasz. Egy kis ráfordítással kivitelezhető, gyakorlatilag kockázatmentes beavatkozás a kimeneteli mutatóval való összefüggését nyilvánvalóan más szemmel ítéljük meg, mint egy jelentős ráfordításokkal, potenciálisan komoly egészségkárosodás mellékhatásának a lehetőségét is magában hordozó beavatkozását. Ugyanakkor az is nyilvánvaló, hogy a megítélés szempontja nem változhat vizsgálatról vizsgálatra, az orvostudomány igényt tart egy, a vizsgálatok összevethetőségét lehetővé tevő mutatóra. Az orvostudományi kutatómunkában a $p = 0,05$ érték vált a jelentősnek, idegen eredetű kifejezéssel szignifikánsnak minősíthető különbség határértékévé.



6-2. ábra. A p-érték grafikai megjelenítése és értelmezése

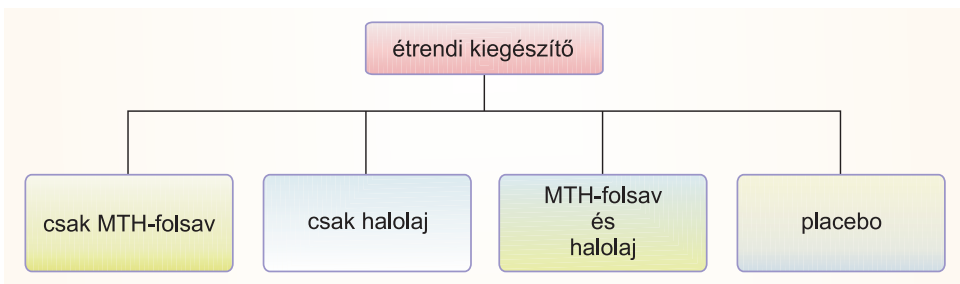
Az orvostudomány jelenlegi közmegegyezése szerint azt a statisztikai tesztet tekintjük a nullhipotézist elvetőnek, azaz szignifikáns eredményt adóknak, amiben a p -érték kisebb 0,05-nél. Hangsúlyozni kell, hogy ez a határérték nem valamiféle objektív matematikai analízis eredménye, hanem csupán egy adott szaktudományon belüli hallgatólagos megállapodást tükröz. Például a közgazdaságtudományban is alkalmaznak statisztikai teszteket, azonban ott legtöbbször a $p < 0,10$ -es értéknél (sőt, nemritkán a $p < 0,20$ -as értéknél) is szignifikánsnak értékelik a vizsgált hatást.

A $p < 0,05$ -ös érték alapján definiált szignifikanciafogalom lehetővé teszi, hogy az orvostudományi szakirodalomban mindenki ugyanazt értse a „jelentős hatás” fogalmán. Mint minden határértéken alapuló kategorizálás esetében, úgy itt is felmerül a határértékhez közeli értékek csoportba sorolásának a dilemmája. Ha ugyanakkor a beavatkozásnak ugyanazzal a kontrolllejárással való összevetését vizsgáló két tanulmány közül az egyikben 0,04-nak, míg a másikban 0,06-nak adott a p -érték, akkor a ma általánosan elfogadott definíció alapján az első vizsgálatot pozitív eredményűként, azaz szignifikáns különbséget mutatóként értékeljük, míg a második vizsgálat esetében negatív eredményről, a különbség hiányáról kell beszámolnunk. Az eredmények értékelésekor természetesen kitérhetünk arra, hogy mindkét esetben a határértékhez közeli értékek alapján vonjuk le a következtetést, azonban a $p = 0,05$ -ös értéktől való kicsiny eltérés nem jogosít fel arra, hogy megfogalmazásunkban a közmegegyezést megsértsük. Amennyiben egy randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeit tárgyaló tudományos közleményben a szerzők nem tartják magukat a fentebb leírt közmegegyezéshez, azzal önmaguk kérdőjelezik meg az adataik értékelésének az objektivitását. Ugyanis ha a szerzők statisztikai módszereket is alkalmaznak az eredményeik értékeléséhez, akkor el kell fogadniuk az eredmények interpretációjának a konvencióit is. Az olyan megállapítások, mint „a beavatkozás jelentős, a statisztikai szignifikancia határát megközelítő ($p = 0,06$) hatással volt a kimeneteli mutató alakulására” a kritikus értékelés szemszögéből nem tekinthetőek tudományosan megalapozott megállapításoknak. A „statisztikailag nem szignifikáns különbség” a korrekt szóhasználatban nem más, mint a különbség statisztikailag igazolt hiánya!

A két csoport adatait összehasonlító statisztikai tesztek szignifikanciafogalmának meghatározása természetesen egyetlen mutató elemzésére érvényes csupán. A 6-1. ábrára rátekintve könnyen érthetővé válik, hogy az összehasonlítások számának a növelése alapvetően megváltoztatja a szignifikancia értelmezését. A $p = 0,05$ -ös határérték azt jelenti, hogy 20 esetből mindössze 1 esetben magyarázza a pusztán véletlen a két csoport között észlelt különbséget, azaz a különbséget nagy valószínűséggel a beavatkozással magyarázhatjuk. Igen ám, de ha nem 1, hanem éppen 20 mutató összevetését végezzük el valamilyen statisztikai teszttel, akkor az ismételt összevetések útján a kicsiny valószínűségeket éppen meghúszoszorozzuk. Ha egy randomizált, kontrollált vizsgálat értékelésekor a szerzők 20 mutató összehasonlítását végzik el, és minden egyes összehasonlításban a $p < 0,05$ -ös értéket tekintik a szignifikancia határának, akkor a nagyszámú összehasonlítás miatt valószínűleg

fognak olyan teszteredményt kapni, amiben a p -érték kisebb lesz 0,05-nál. Éppen ezért egy randomizált, kontrollált vizsgálat értékelésekor egynél több mutató statisztikai módszerekkel történő összevetése esetén a p -értéket módosítani, megfelelő matematikai formulák alkalmazása segítségével általában lényegesen csökkenteni kell.

Hasonló korlát érvényesül abban az esetben, ha ugyan csupán egyetlen mutatót hasonlítanak össze a randomizált, kontrollált vizsgálatot tárgyaló tanulmány szerzői, de azt kettőnél több vizsgált csoport között. A klinikai gyakorlatban ugyanis nem ritka az a helyzet, amikor egy randomizált, kontrollált vizsgálatban két különböző beavatkozás együttes hatását kívánják tanulmányozni. Például a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján egy évtizeddel ezelőtt részt vettünk egy várandós anyák étrendjének kiegészítését tanulmányozó randomizált, kontrollált vizsgálatban. A vizsgált étrendi kiegészítő a szokásos vitaminokon és ásványi anyagokon felül két új elemet tartalmazott: 5-metil-tetrahidro-folsavat és halolajat. A feltételezett kedvező hatások korrekt megítéléséhez és elkülönítéséhez 4 vizsgálati csoport kialakítására volt szükség: 1. 5-metil-tetrahidro-folsav, 2. halolaj, 3. 5-metil-tetrahidro-folsav és halolaj együtt, 4. placebo (6-3. ábra). A vizsgálat lezárulásakor súlyos hiba lett volna az eredményeket a két csoport összehasonlítására kidolgozott statisztikai tesztek valamelyikével értékelni, mert még ha egyetlen mutató megítélésre szorítkozik is az elemzés, akkor is hamisan pozitív eredményt kaphattunk volna (hiszen a kombinatorika szabályai szerint mindent mindennel összevetve mesterségesen megnöveltük volna a véletlen szerepét). A kettőnél több csoportot összehasonlító vizsgálatok értékelésének korrekt eszköze lehet például a varianciaanalízis valamelyik módszere, de más speciális matematikai statisztikai módszerek is alkalmazhatóak. Ha egy randomizált, kontrollált vizsgálatot tárgyaló tanulmány kritikus értékelésekor azt látjuk, hogy a szerzők kettőnél több csoport összehasonlítására az ún. páros tesztek valamelyikét alkalmazták a $p < 0,05$ -os szignifikanciadefinícióval, akkor sajnos az adott tanulmány adatközlését megbízhatatlannak kell tekintenünk.



6-3. ábra. Egy, a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján elvégzett randomizált, kontrollált vizsgálat felépítése. A vizsgálatban olyan élelmiszer-kiegészítőnek a várandós anyákra gyakorolt hatását tanulmányozták, amiben két új, korábban nem alkalmazott összetevő, 5-metil-tetrahidrofolsav (MTH-folsav) és halolaj is szerepelt

A biológiai statisztika egyik legalapvetőbb tanítása, hogy két csoport között nincs olyan kicsiny különbség, amit a megfigyelések számának növelésével ne lehetne előbb-utóbb szignifikánssá tenni. Határozott különbséget kell tenni a statisztikailag szignifikáns hatás és az orvostudomány megítélése szerint jelentős hatás között! Hiába eredményez valamelyik statisztikai teszt 0,05-nál kisebb p -értéket, ha a vizsgálatban mért hatás az orvostudomány szemszögéből jelentéktelen. Ezért is van nagy jelentősége annak, hogy egy randomizált, kontrollált vizsgálat tervezésekor a szerzők előre meghatározzák a vizsgálni kívánt személyek számát. A statisztikailag szignifikáns és az orvostudomány szemszögéből is jelentős hatás közötti különbségtétel a kritikus értékelés egyik legnehezebb eleme, ami nemcsak a szűkebb értelemben vett orvosi tudást igényel, hanem feltételezi az adott egészségügyi kérdés társadalmi következményeinek az ismeretét is.

8. Mennyire pontosan, megbízhatóan mérték a vizsgált eljárás hatásosságát?

A beavatkozás hatásossága pontos megítélésének van tartalmi és van technikai jellegű része.

Ami a tartalmi oldalt illeti, egy randomizált, kontrollált vizsgálatnak mindenekelőtt információt kell szolgáltatnia a beavatkozásnak az elsődleges kimeneteli mutatóra gyakorolt hatásáról, hiszen ennek a kérdésnek a megválaszolása volt a vizsgálat elvégzésének a legfontosabb célja és erre a kimeneteli mutatóra alapozva tervezték meg a vizsgálatot (határozták meg a vizsgálatba bevonandók számát stb.). A vizsgálat tervében rögzített elsődleges kimeneteli mutató alakulásának megítélését nem helyettesítheti, legfeljebb kiegészítheti más kimeneteli mutatók értékelése. Sajnos, még napjainkban is eléggé elterjedt gyakorlat, hogy egy randomizált, kontrollált vizsgálat publikációjakor a szerzők a „legérdekesebb”, vélhetően legnagyobb figyelmet felkeltő megfigyelésükre helyezik a hangsúlyt, függetlenül attól, hogy az adott mutató a vizsgálat elsődleges kimeneteli mutatója, a vizsgálati tervben szereplő másodlagos kimeneteli mutatók közé tartozik, vagy egyáltalán nem szerepelt a vizsgálat előzetesen rögzített leírásában.

A tudomány és ezen belül az orvostudomány fejlődésének természetesen fontos állomásait jelentik az új felismerések, a „heurékaélmény”. Az új felismerésre való rácsodálkozás azonban nem helyettesítheti a vizsgálatban előre meghatározott feladat elvégzését. A randomizált, kontrollált vizsgálatokat tárgyaló tanulmányok kritikus értékelésének egyik döntő tartalmi szempontja, hogy a szerzők megválaszolták-e az elsődleges kimeneteli mutatóra vonatkozó kérdést. A tekintélyes tudományos folyóiratok szerkesztőségeiben kezd elterjedni az a gyakorlat, hogy egy randomizált, kontrollált vizsgálatot tárgyaló tanulmány beérkezését követően rutinsze-

rúen ellenőrzik a klinikai vizsgálatok adattárában, hogy mi volt a vizsgálat elsődleges kimeneteli mutatója. Amennyiben a közlemény nem tárgyalja megfelelő módon az elsődleges kimeneteli mutató alakulását, akkor a közleményt visszaküldik a szerzőknek, anélkül, hogy a munka más erényeit mérlegre tennék.

A beavatkozás hatásossága pontos megítélésének technikai oldalát valamilyen, a gyakorlat számára jól felhasználható mutatószám megadása jelenti. Mivel a randomizált, kontrollált vizsgálatok döntő többsége valamilyen kórállapot megelőzését vagy gyógyítását tanulmányozza, ezért a leggyakrabban használt mutatószám annak megadása, hogy az adott kórállapot szempontjából jelentős változás bekövetkezett-e, avagy sem. A bizonyítékokon alapuló orvoslás szóhasználatában az ún. 2 x 2-es tábla szolgál a kimeneteli mutató alakulásának számszerű megítélésére (6-4. ábra). Például a mélyvénás thrombosis thrombolyticus kezelésének (beavatkozás) a heparinterápiával (a beavatkozás hiánya) történő összevetésekor a vizsgálat lezárulásakor a vizsgált személyek mindegyike 4 csoport valamelyekébe sorolható: 1. thrombolyticus kezelés a thrombus oldódásával (a 6-4. ábrán az „a” mező), 2. thrombolyticus kezelés a thrombus oldódása nélkül (a 6-4. ábrán a „b” mező), 3. heparinkezelés a thrombus oldódásával (a 6-4. ábrán a „c” mező) és 4. heparinkezelés a thrombus oldódása nélkül (a 6-4. ábrán a „d” mező).

A 2 x 2-es tábla alapján egyszerűen kiszámítható a kimeneteli mutatóban bekövetkező változás (az „esemény”, azaz a thrombus oldódása) előfordulási gyakorisága mind a beavatkozás csoportjában, mind pedig a kontrollcsoportban (6-5. ábra). A további számítások levezetésének megkönnyítése érdekében, a 6-6. ábrán Schweizer és mtsai a Journal of the American College of Cardiology folyóiratban 2000-ben megjelent, mélyvénás thrombosis thrombolyticus kezelését tanulmányozó randomizált, kontrollált vizsgálatának konkrét adataival behelyettesítve is feltüntettük az eseménygyakoriságok kiszámításának a módját.

A beavatkozás és a kontroll eljárás hatásának összevetésén alapuló randomizált, kontrollált vizsgálatokban azonban nem elsősorban a kimeneteli mutató értékének abszolút számai határozzák meg a beavatkozás hatásosságát, hanem a vizsgálat két ágán mért értékek egymással való összehasonlítása. Az összehasonlítás történhet abszolút értékekben, egy egyszerű kivonás útján, vagy relatív értékekben, egy hányados képzésének a segítségével.

Az ún. abszolút kockázatcsökkenés (absolute risk reduction, ARR) értékét a 6-5. ábra jelölését használva az

$$a/(a+b) - c/(c+d)$$

képlet segítségével számíthatjuk ki, ami a 6-6. ábra konkrét értékeinek a felhasználásával

6-4. ábra. A randomizált, kontrollált vizsgálatok kimeneteli mutatóinak megítélésben használatos ún. 2 x 2-es tábla sémája

		megléte	hiánya
		a	b
beavatkozás	igen	a	b
	nem	c	d

6-5. ábra. A kimeneteli mutatóként kiválasztott esemény gyakoriságának kiszámítása egy randomizált, kontrollált vizsgálatban

		kimenetel		
		jelenléte	hiánya	összesen
beavatkozás kontroll	a	b	a + b	
	c	d	c + d	
összesen	a + c	b + d	n	

a beavatkozás csoportjában az esemény gyakorisága: $a/(a + b)$
 a kontrollcsoportban az esemény gyakorisága: $c/(c + d)$

6-6. ábra. Számszerű példa a kimeneteli mutatóként kiválasztott esemény gyakoriságának kiszámítására Schweizer és mtsai a Journal of the American College of Cardiology folyóiratban 2000-ben megjelent, mélyvénás thrombosis thrombolyticus kezelésének a hatásait leíró tanulmánya alapján

		a vérrög teljes felszívódása		
		megléte	hiánya	összesen
Trombolysis Heparin	61	119	180	
	5	41	46	
összesen	66	160	226	

a beavatkozás csoportjában az esemény gyakorisága: $61/180 = 34\%$
 a kontrollcsoportban az esemény gyakorisága: $5/46 = 11\%$

értékeknek adódik. Ha a kivonási művelet egyszerűbb áttekinthetősége érdekében a törtszámokat átalakítjuk tizedes tört formájára, akkor a következő képet látjuk:

$$0,34 - 0,11 = 0,23$$

Mivel a századokban megadott tizedestörteket a gyakorlatban százalékok formájában szoktuk megjeleníteni, ezért a számítás végeredményét olyan módon fejezhetjük ki, hogy az esemény bekövetkezésének, azaz a thrombus oldódásának az abszo-

lút kockázatcsökkenése 23%. Más szavakkal, heparinkezelés mellett 23%-kal kisebb esélye van a thrombus feloldódásának, azaz 100 thrombosisban szenvedő beteg közül 23-mal többen érhetjük el a thrombus feloldódását a thrombolyticus kezelés, mint a heparinterápia mellett.

Az ún. relatív kockázatcsökkenés (relative risk reduction, RRR) értékét a 6-5. ábra jelölését használva az

$$[a/(a+b)]/[c/(c+d)]$$

képlet segítségével számíthatjuk ki, ami a 6-6. ábra konkrét értékeinek a felhasználásával

$$[61/(61+119)]/[5/(46)]$$

értékeknek adódik. Ha a szögletes zárójelben kijelölt műveletek elvégezzük, akkor a következő képet látjuk:

$$0,34/0,11 = 3,1$$

A relatív kockázatcsökkenés tehát 3,1-szeres. Más szavakkal, a thrombolyticus kezelés mellett 3,1-szer nagyobb esélye van a thrombus feloldódásának, mint a heparinterápia mellett. A relatív kockázatcsökkenés értéke alapján azonban nem tudunk választ adni arra a kérdésre, hogy 100 thrombosisban szenvedő beteg közül hányal többen érhetjük el a thrombus feloldódását a thrombolyticus kezelés, mint a heparinterápia mellett.

Az abszolút kockázatcsökkenés és a relatív kockázatcsökkenés ugyanannak a különbségnek két aspektusát írja le. A relatív kockázatcsökkenés a különbség mértékéről nyújt gyors tájékozódást, éppen ezért egyszerűen megfogalmazható és jól kommunikálható. Nem nyújt azonban információt a beavatkozásnak a kontroll-eljárással szembeni gyakorlati előnyéről, nem ad választ arra a kérdésre, hogy 100 betegben elvégezve a beavatkozást hányan kerülnek közülük kedvezőbb helyzetbe, mintha a kontroll eljárás mellett. A százalékos formában megadott abszolút kockázatcsökkenés a beavatkozástól remélhető egészségnyereségről szolgáltat gyors, a gyakorlat számára fontos információt. Nem ad választ azonban arra a kérdésre, hogy a beavatkozás hatása milyen mértékben tér el a kontroll eljárás hatásától.

Az abszolút és a relatív kockázatcsökkenés fogalmának értelmezéséhez a 6-3. táblázatban felvázoltuk néhány hipotetikus randomizált, kontrollált vizsgálatnak a lehetséges eredményeit. A táblázat adatai jól mutatják, hogy az abszolút és a relatív kockázatcsökkenés értékeinek a változása nincs szoros összefüggésben. Azonos abszolút kockázatcsökkenéshez (5%) szélesen különböző relatív kockázatcsökkenés értékek (1,06-tól 2,0-ig) tartozhatnak, és megfordítva, azonos relatív kockázatcsökkenés érték (2,0) mellett drasztikusan különbözhet az abszolút kockázatcsökkenés nagysága (45%-tól 1%-ig). A 6-3. táblázat értékei ugyanakkor azt is mutatják, hogy az abszolút és a relatív kockázatcsökkenés értékeinek szétválása azokban a randomi-

zált, kontrollált vizsgálatokban a legjelentősebb, melyekben a kimeneteli mutatóként választott esemény viszonylag ritka.

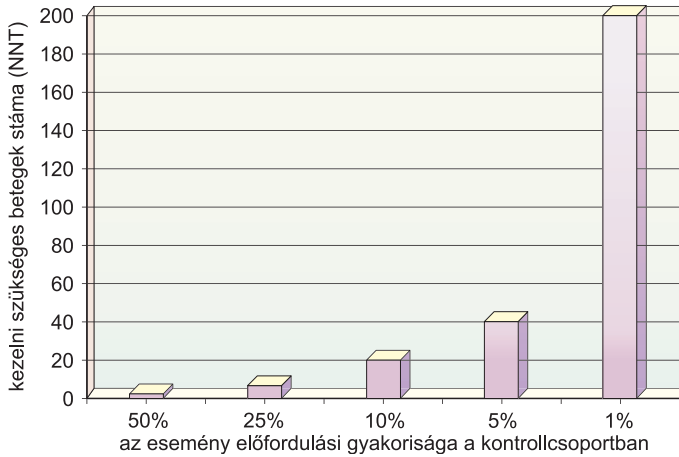
A bizonytalanságok csökkentése érdekében vezették be a bizonyítékokon alapuló orvoslás talán legfontosabb mutatószámát, az egy esemény bekövetkezéséhez (a megromlott egészség javulásához vagy az egészségkárosodás megelőzéséhez) minimálisan *kezelni szükséges betegek számát* (angolul: **number of subject needed to be treated, NNT**). Az NNT-érték azt fejezi ki, hogy hány személyben kell alkalmazni a beavatkozást ahhoz, hogy a kontroll eljárással összevetve eggyel több esetben bekövetkezzen a randomizált, kontrollált vizsgálatban kimeneteli mutatóként kiválasztott esemény. Az NNT-érték matematikailag nem más, mint a tizedes tört formájában megadott abszolút kockázatcsökkenés reciprok értéke. A 6-6. ábra konkrét példájában az abszolút kockázatcsökkenés 0,23 volt, amiből az NNT-érték 4,35-nek adódik. Tehát ha 5 thrombosisban szenvedő beteget thrombolyticus kezelésben részesítünk a heparinterápia helyett, akkor remélhetjük 1 thrombus feloldódását.

Egy randomizált, kontrollált vizsgálat kritikus értékelésekor mindig meg kell ítélnünk az NNT-értéket, aminek vagy explicit formában kell szerepelnie a vizsgálatot leíró közleményben, vagy legalább kiszámíthatónak kell lenni a közleményben megadott adatokból. Az NNT-érték egy további fontos alkalmazási lehetősége a randomizált, kontrollált vizsgálatokra történő hivatkozások objektívabbá tétele. Egy új diagnosztikai vagy terápiás eljárás bevezetésének időszakában a kezdeti lelkesé-

6-3. táblázat

Az abszolút és a relatív kockázatcsökkenés értékei hipotetikus randomizált, kontrollált vizsgálatokban

Vizsgálat	Az esemény gyakorisága		Kockázatcsökkenés	
	Beavatkozás	Kontroll	Abszolút	Relatív
1. vizsgálat	90%	85%	5%	1,06
2. vizsgálat	70%	65%	5%	1,08
3. vizsgálat	50%	45%	5%	1,11
4. vizsgálat	30%	25%	5%	1,20
5. vizsgálat	20%	15%	5%	1,33
6. vizsgálat	10%	5%	5%	2,0
7. vizsgálat	90%	45%	45%	2,0
8. vizsgálat	70%	35%	35%	2,0
9. vizsgálat	50%	25%	25%	2,0
10. vizsgálat	20%	10%	10%	2,0
11. vizsgálat	10%	5%	5%	2,0
12. vizsgálat	2%	1%	1%	2,0



6-7. ábra. A kezelni szükséges betegek számának alakulása, a kimeneteli mutatóként megválasztott esemény a kontrollcsoportban való előfordulási gyakoriságának függvényében olyan hipotetikus, randomizált, kontrollált vizsgálatokban, melyekben a relatív kockázatcsökkenés értéke kerekén 2

dés, amit adott esetben üzleti érdek is támogathat, sokszor a relatív kockázatcsökkenés látványos változásában rejlő újdonságra helyezi a hangsúlyt. Nem mindegy azonban, hogy egy, a korábinál például kétszeresen eredményesebb beavatkozás milyen „természetes” gyakoriságú esemény előfordulási gyakoriságának a megváltoztatásában ilyen eredményes. A 6-7. ábra minden egyes oszlopára igaz, hogy a relatív kockázatcsökkenés értéke kerekén 2. Az NNT-érték azonban igen széles határok között mozog annak függvényében, hogy a befolyásolni kívánt esemény gyakorisága milyen a kontrollcsoportban. A kívánatos esemény egyszeri előidézéséhez vagy a nemkívánatos esemény egyszeri megelőzéséhez a beavatkozást mindössze 4 alkalommal kell elvégezni akkor, ha az esemény „természetes” előfordulása a kontrollcsoportban 50%. Ugyanakkor a beavatkozás 200 alkalommal való kivitelezése szükséges egyetlen új esemény előidézéséhez akkor, ha az esemény „természetes” előfordulása a kontrollcsoportban 1%. A 6-7. ábra hipotetikus példáiban tehát ugyanahhoz a relatív kockázatcsökkenéshez tartozó két szélső értéke között 50-szeres különbség van a beavatkozás gyakorlati kivitelezésének a költségeiben és esetleges mellékhatásainak a kockázatában. Ez a lehetséges széles különbség támasztja alá a randomizált, kontrollált vizsgálatok kritikus értékelésének azt az alapvető szabályát, hogy a relatív kockázatcsökkenés önmagában soha nem alkalmas a vizsgált eljárás hatásosságának a pontos megítélésére.

9. Általánosíthatók-e az eredmények a saját egészségügyi szolgáltatásunkra?

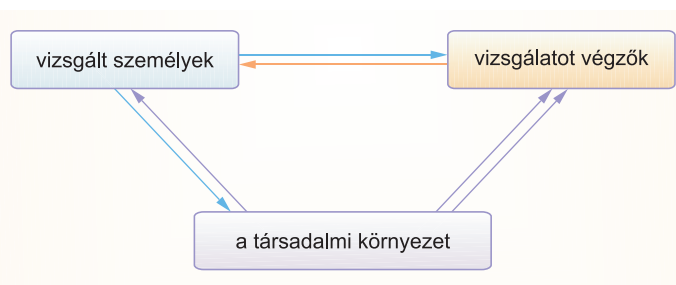
Az egészségügyi szolgáltatás szűkebb értelemben csupán maga az intézményrendszer, ami az egészség megőrzésével és helyreállításával kapcsolatos feladatokat elvég-

zi. A randomizált, kontrollált vizsgálatok kritikus értékelése szemszögéből azonban nem elegendő pusztán magukkal az egészségügyi szolgáltatást nyújtókkal foglalkozni, hanem a beavatkozás és a kontroll eljárás megvalósulásának a legtágabb értelemben vett külső feltételeit is meg kell ítélni.

Minimálisan három oldalról kell vizsgálni a tanulmány eredményeinek a saját egészségügyi szolgáltatásunkra történő általánosíthatóságának kérdését (6-8. ábra). Meg kell ítélnünk, hogy a leírt randomizált, kontrollált vizsgálatban a vizsgált személyek, a vizsgálatot végzők és a vizsgálat a legtágabb értelemben vett társadalmi környezete miben hasonlított és miben különbözött a saját betegeinktől, egészségügyi ellátórendszerünktől és társadalmunktól. Ráadásul nem csupán egy statikus képet kell megítélnünk, hanem vizsgálnunk kell a különböző tényezők eseteleges egymásra hatását is (6-8. ábra).

Egy randomizált, kontrollált vizsgálatban résztvevő személyek csoportja soha nem fog pontosan megegyezni a saját egészségügyi szolgáltatásunkban ellátandó betegek csoportjával. Ahhoz azonban, hogy a vizsgálatban észlelt eredmények megismétlődését remélhessük a saját gyakorlatunkban, az esetek többségében nem kell szoros hasonlóság, hanem elegendő a jelentős különbségek hiánya. Az életkor, a genetikai háttér és a szociális tényezők legalább hozzávetőleges hasonlósága a randomizált, kontrollált vizsgálatban tanulmányozott személyekben és az általunk kezelni kívánt populációban nyilvánvalóan alapvető követelmény. Ezen túlmenően elsősorban a beavatkozás természete határozza meg, hogy milyen különbségeknek lehet jelentősége. A kritikus értékelést végzőnek egészségügyi ismeretei és tapasztalatai alapján fel kell ismernie ezeket a potenciálisan jelentős tényezőket. Így például, ha egy olyan gyógyszeres kezelést, ami mellett szigorúan tilos akárcsak kismennyiségű alkohol fogyasztása is, egy mormon közösségben vizsgáltak, akkor valószínűleg a vizsgálatban észlelnél jóval több mellékhatással számolhatunk a kezelés egy átlagos „nyugati” életvitelt folytató populációban történő alkalmazásakor.

Az eredmények helyi alkalmazhatósága megköveteli, hogy ne csak a vizsgált személyek, de a vizsgálatot végzők is hasonlóak legyenek a randomizált, kontrollált vizsgálatban a saját egészségügyi ellátórendszerünk szereplőihöz. A megkívánt hasonlóságnak egyaránt vannak tárgyi és személyi aspektusai. A tanulmányban leírt beavatkozás csak akkor kivitelezhető megfelelő színvonalon a saját egészségügyi rendszerünkben, ha rendelkezünk a szükséges eszközökkel és az azok haszná-



6-8. ábra. Egy randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeinek általánosíthatósága megítélésénél figyelembe veendő szempontok

latához szükséges, legalább alapszintű tapasztalattal. A személyi tényezők megítélésakor hangsúlyozottan kell foglalkozni a beavatkozást végzők motivációjának a kérdésével is. Ha a beavatkozás jellege folyamatos és szoros orvos–beteg kapcsolatot követel meg, akkor okkal feltételezhető, hogy ez a tényező könnyebben volt biztosítható a randomizált, kontrollált vizsgálat keretei között, mint ahogyan a hétköznapi betegellátásban biztosítható lesz. Az egészségügyi ellátórendszer szereplői motivációjának kérdését különös gonddal kell vizsgálni az orvoslás jelenlegi magyarországi feltételrendszerében, ahol sajnos számolnunk kell az egészségügyi szereplői különböző anyagi érdekeinek jelentős torzító hatásával is.

Az eredmények általánosíthatóságának az is feltétele, hogy a vizsgált személyt és a vizsgálatot végzőt körülvevő *társadalmi környezet* se különbözzön meghatározóan attól a környezettől, amiben a randomizált, kontrollált vizsgálatot elvégezték. A társadalmi környezetnek az eredmények alkalmazhatóságát befolyásoló hatása természetesen erősen függ a vizsgált beavatkozás sajátosságaitól. Míg az akut betegségek általában rövid ideig tartó terápiájára vonatkozó eredmények általánosíthatóságát valószínűleg csak kevésbé befolyásolja a társadalmi környezet, addig a krónikus betegségek általában hosszantartó kezelésére és különösen az egészség megőrzésére vonatkozó vizsgálatok eredményeinek helyi alkalmazhatóságában döntő szerepe lehet a társadalomnak. Egy koponyaűri belüli térfoglaló folyamat eltávolításának új technológiája valószínűleg minden olyan társadalomban könnyen adaptálható lesz, amelyik biztosítani tudja a szükséges eszközöket és a megfelelően képzett egészségügyi szakembereket. Ugyanakkor egy, az arteriosclerosis megelőzését a szérumkoleszterin-koncentráció csökkentése útján megcélzó beavatkozás eredményeinek helyi alkalmazhatósága nagymértékben olyan tényezőkön múlhat, hogy például mennyire van lehetőség az adott társadalomban zsírban szegény étrend követésére. Minél inkább különbözik a randomizált, kontrollált vizsgálat elvégzése helyszínének szociokulturális háttere az eredmények alkalmazásának a helyszínétől, annál nagyobb figyelmet kell fordítani a társadalmi tényezők esetleges módosító szerepére az eredményeknek a saját egészségügyi szolgáltatásra történő alkalmazhatóságának a megítélésénél.

10. Minden fontos végeredményt (kimenetelt) megvizsgáltak-e?

A fenti kérdésben a hangsúly a fontos jelzőn van, hiszen minden randomizált, kontrollált vizsgálatban kapcsolatban felvethető az a kritikai észrevétel, hogy további másodlagos kimeneteli mutatók vizsgálata újabb hasznos információkkal bővíthette volna ismereteink tárházát. (A vizsgálat elsődleges kimeneteli mutatójára vonatkozó információ természetesen nem hiányozhat egyetlen randomizált, kontrollált vizsgálat leírásából sem. Ha mégis hiányozna, azzal a randomizált, kontrollált vizsgálatot

leíró közlemény gyakorlatilag már ki is hullott a kritikus értékelés rostáján.) Nem könnyű azonban választ adni arra a kérdésre, hogy milyen másodlagos tényezők vizsgálatát várhatjuk el reálisan egy randomizált, kontrollált vizsgálatról.

A 6-4. táblázatban inkább didaktikai megközelítésben, mintsem a teljesség igényével felvázoltunk néhány olyan tényezőt, melyek ismerete jelentőséggel bírhat egy randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeinek a megítélésében. Amennyiben ezek az ismeretek nem részei az orvostudomány vagy a széles értelemben vett tudomány közkeletű ismeretanyagának, akkor azokat a randomizált, kontrollált vizsgálatot leíró tanulmánynak kell tartalmaznia.

Az alapvető fontosságú információk közé tartozik a *gyógyítandó betegség vagy megelőzendő egészségkárosodás súlyossága*. Ha a szívinfarktus gyógyításának valamelyik tényezőjére vonatkozik a beavatkozás, akkor a vizsgálatot leíró közleményben szerepelnie kell az infarktus kiterjedtségét, súlyosságát, esetleges szövődményeit jellemző adatoknak. Ha viszont a szívinfarktus megelőzését célozza meg a beavatkozás, akkor a vizsgált személyek veszélyeztetettségére vonatkozó adatokat (pl. szérumkoleszterin-koncentráció, vérnyomás, dohányzás) kell tartalmaznia a vizsgálat leírásának. Ideális esetben a befolyásolni kívánt állapot súlyosságára vonatkozó adatok nemcsak a vizsgálat kezdetekor, hanem a vizsgálat lezárulásakor is rendelkezésre állnak, megteremtve ezzel az ezekben az adatokban észlelt változások kritikus értékelésének a lehetőségét.

A beavatkozás valódi hatása nem értékelhető anélkül, hogy ismernénk a *gyógyulás elmaradásának vagy az egészségkárosodás kialakulásának a kockázatát* a kezeletlen személyben. A vizsgálat elsődleges kimeneteli mutatójára vonatkozóan ennek az információnak a vizsgálatot végzők számára ismertnek kellett lennie, hiszen ez az adat a vizsgálandó személyek számának meghatározásához nélkülözhetetlen. Egy randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeit tárgyaló tanulmánynak ma már az ún. statisztikai erő kiszámításának a leírása elengedhetetlen tartozéka, aminek része a kezeletlen személyek elsődleges kimeneteli mutatóval kapcsolatos epidemiológiai helyzetének a jellemzése. A kezeletlen személyek másodlagos mutatókkal kapcsolatos epidemiológiai adatainak a megadása, vagy annak elmulasztása egy randomizált, kontrollált vizsgálat kritikus értékelésének fontos eleme.

6-4. táblázat

Egy gyógyítandó betegséggel vagy megelőzendő egészségkárosodással kapcsolatos fontosabb klinikai adatok

A gyógyítandó betegség vagy megelőzendő egészségkárosodás súlyossága

A gyógyulás elmaradásának vagy az egészségkárosodás kialakulásának a kockázata a kezeletlen személyben

A betegség gyógyulásával vagy az egészségkárosodás kialakulása kockázatának csökkenésével a beteg számára elérhető egészségnyereség

A beavatkozással kapcsolatos esetleges hátrány és megterhelés a beteg számára

A beavatkozással kapcsolatos társadalmi költségek

Ugyancsak jelentős szempontja a kritikus értékelésnek *a betegség gyógyulásával, vagy az egészségkárosodás kialakulása kockázatának csökkentésével a beteg számára elérhető egészségnyereség* jellemzésének a megléte vagy hiánya. Például egy olyan randomizált, kontrollált vizsgálat értékelésének, melyben az elsődleges kimeneteli mutató az alsóvégtagi mélyvénás thrombus oldódása a thrombolyticus kezelés hatására, fontos eleme a thrombus oldódása jótékony következményének valamilyen kézzelfogható mérőszámmal (pl. a járásképeség visszanyerése, a keresőfoglalkozásba történő visszailleszkedés) történő megítélése. Más szavakkal, a tanulmányból világosan ki kell derülni annak, hogy az egyén és a társadalom számára milyen gyakorlati előnyöket kínál a vizsgált beavatkozás a kontroll-eljárással szemben.

A vizsgált személyekben végzett beavatkozás kecsgetető előnyeinek általában különböző *megterhelések és potenciális hátrányok* is tartoznak. A randomizált, kontrollált vizsgálatot tárgyaló tanulmánynak választ kell adnia arra a kérdésre, hogy beavatkozás a kontroll-eljárással összevetve milyen áldozatok meghozatalát és kockázatok vállalását követelte meg a vizsgált személyektől.

A beavatkozástól remélt jótékony hatás érdekében vállalt egyéni ráfordítások ugyanakkor *társadalmi költségként* összegződnek, és kiegészülnek az egyéni kívül, az egészségügyi ellátórendszerben és a társadalom más szféráiban a beavatkozással kapcsolatban jelentkező költségekkel is.

11. A gyakorlat szemszögéből is számottevő kedvező eredmények kellő mértékben ellensúlyozzák-e a vizsgált eljárással járó költségeket és esetleges kockázatokat?

A kritikus értékelés lezáró lépése a vizsgált beavatkozástól remélt eredmények és a potenciális kockázatok és költségek összevetése. Mivel a különböző hatások általában nem ugyanazzal a mértékegységgel írhatóak le, ezért a randomizált, kontrollált vizsgálatok ún. költség-hatékonyság-elemzése egyike a bizonyítékokon alapuló orvoslás legnehezebb feladatainak.

A *költség-hatékonyság-elemzés* szigorú értelemben véve olyan analitikai módszer, amely az azonos kimeneteli mutatóra vonatkozó beavatkozások klinikai eredményességét és költségeit veti össze. A klinikai eredményességet általában természetes mértékegységekben (pl. kórházi tartózkodás időtartama, a teljes gyógyulásig eltelt idő, a keresőfoglalkozásra történő visszaállításig eltelt idő) méri, a ráfordítást pedig legtöbbször természetes mértékegységek (pl. orvosi munkaóra, táppénzes napok száma) és pénzben kifejezett költségek (pl. gyógyszerek ára) ötvözeteként. Ugyanakkor az ún. *költség-haszon elemzés* mind a klinikai eredményeket, mind pedig a ráfordításokat pénzben fejezi ki, és ezzel lehetővé teszi költség-haszon arányszámok készítését. A pénzben kifejezett költség-haszon arányszámok pedig lehetővé

teszik különböző jellegű beavatkozások egymással történő, viszonylag objektív összehasonlítását is. Hangsúlyozni kell, hogy a bizonyítékokon alapuló orvoslás irodalmában a költséghatékonyság és a költség-haszon elemzések nem válnak el élesen egymástól, a különböző definíció ellenére a két kifejezést sokszor azonos értelműnek tekintik.

Egy randomizált, kontrollált vizsgálatot leíró tudományos közlemény kritikus értékelése ideális esetben olyan megállapítással zárul, ami az egészségügy mindennapi gyakorlatának nyelvén jellemzi a vizsgált beavatkozás kontroll eljárással szembeni előnyeit és hátrányait.

Rendszerezett áttekintő tanulmányok

Az egészségügy leggyakrabban felmerülő kérdései egy diagnosztikus eljárás vagy egy terápiás beavatkozás hatásosságának a megítélésére vonatkoznak. A tankönyv megelőző fejezeteiben részletesen tárgyaltuk, hogy miért a randomizált, kontrollált vizsgálat jelenti a hatásosság megítélésének a legjobb módszerét. Ugyanakkor minden egyes randomizált, kontrollált vizsgálatnak természetesen megvannak a korlátai is, amelyek jórészt a vizsgált személyek és a vizsgálatot végző egészségügyi dolgozók egyszeri és egyediségében megismételhetetlen sajátosságaiból fakadnak. Amíg egy élettelen anyagon valamilyen gépezettel végzett beavatkozás megismétlése általában pontosan ugyanazt az eredményt adja (miként azt az iparban naponta látjuk), addig élő emberek egy csoportjában más emberek által végzett beavatkozás eredménye esetről esetre különbözhet egymástól.

Még a lehető legpontosabban meghatározott módon, akár több száz oldalas protokoll alapján elvégzett randomizált, kontrollált vizsgálatra is igaz a megállapítás, hogy a vizsgálat megismétlése nem feltétlenül vezet ugyanahhoz az eredményhez. Előfordulhat, hogy a statisztikailag szignifikánsak bizonyult és klinikailag is jelentősnek érzett különbség nem lesz kimutatható a vizsgálat megismétlésekor. De az is elképzelhető, hogy a látszólag negatív eredménnyel zárult randomizált, kontrollált vizsgálatot megismételve most valamilyen szempontból jelentős különbséget észlelünk a vizsgált beavatkozás és a kontrolleljárás hatásossága között. Nyilván minél kiterjedtebb volt a vizsgálat (nagyobb esetszám, több helyszínen, esetleg ugyanak a gyógyszernek különböző dózisaival), annál inkább bízhatunk az eredmények reprodukálhatóságában. Ugyanakkor soha nem lehetünk teljesen bizonyosak abban, hogy nincs-e egy adott vizsgálatnak valami olyan kétséges eleme, ami önmagában is tévútra vezethet (pl. technológiai hiba a beavatkozás alapjául gyógyszer előállításakor).

A fentebb részletezett kétségek alapján érthető, hogy a randomizált, kontrollált vizsgálatok esetében is érvényesül a világ tudományos megismerésének egyik legalapvetőbb elve: „egy mérés nem mérés”. A diagnosztika vagy a terápia lényeges kérdéseiben való döntések meghozatalakor általában nem elégszünk meg egyetlen randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeire való támaszkodással, hanem több hasonló vizsgálat egybecsengő eredményei alapján szeretnénk döntésre jutni. A gyakorlat ezt a lehetőséget általában meg is teremti: a jelentős egészségnyereséggel kecsegtető beavatkozásokra vonatkozóan általában egynél több, az igazán fontos kérdésekben pedig egyenesen számos randomizált, kontrollált vizsgálat adatai állnak rendelkezésre. A fontos egészségügyi kérdésekre, köztük a legelterjedtebb és legsúlyosabb betegségekre vonatkozó vizsgálatok viszonylagos bősége érthető, hiszen a társadalom egészének is, de egy új beavatkozás kimunkálójának is jelentős érdeke fűződik a minél hatásosabb eszközök létrejöttéhez. Ezért általában mind

állami, mind pedig magáneredetű anyagi források kellő mértékben rendelkezésre állnak az egyébként nagy költségű, randomizált, kontrollált vizsgálatok ismételt elvégzéséhez.

Amennyiben egy adott beavatkozás hatásosságát több randomizált, kontrollált vizsgálatban is tanulmányozták, akkor a következő feladat a vizsgálatok eredményeinek az összegzése és együttes megítélése. A tudományos közlemények *rendszerezett, áttekintő tanulmány*nak nevezett alcsoportja időrendileg először a randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményeinek összegzésére alakult ki és terjedt el (1-2. ábra). A módszert azonban az elmúlt évtizedben egyre elterjedtebben alkalmazzák nemcsak randomizált, kontrollált vizsgálatok, hanem különböző megfigyelésen alapuló tudományos vizsgálatok eredményeinek a strukturált összegzésére is.

Önmagában az áttekintő tanulmány az orvostudomány egyik legrégebbi műfaja, hiszen egy szakkönyv sem más, mint egy adott kérdést összefoglaló írásmű. Amikor a XX. század közepétől az orvostudomány új ismeretei egyre meghatározóbban a folyóiratokban jelentek meg, a folyóiratokban is elterjedtté váltak a nem csupán egyetlen megfigyelést leíró, hanem egy adott egészségügyi kérdés egészével, például egy gyógyszeres kezelés hatásával foglalkozó összefoglaló tanulmányok.

A klasszikus vagy más szóval elbeszélő jellegű (narratív) összefoglaló tanulmányokban a szerző a legjobb szándéka szerint összegyűjtötte az egy adott egészségügyi kérdésre vonatkozó adatokat, és az adatok alapján következtetésekre jutott. Mivel az adatgyűjtés módszerének leírását a közlemény nem tartalmazta, ezért a tanulmányt olvasónak nem volt lehetősége az adatgyűjtés megismétlésére, el kellett fogadnia, hogy a szerző által idézett adatforrások egyben a kérdés tárgyalásának releváns adatforrásai is. A közlemény következtetéseit alátámasztó adatok tehát nem voltak tudományos értelemben megkérdőjelezhetőek. Ha az olvasónak tudomása is volt olyan adatforrásról, amit a szerző nem vett figyelembe, nem tudhatta, hogy a szerző miért hagyta figyelmen kívül az adott adatforrást. Elképzelhető volt, hogy a szerző tudatosan azért nem vette figyelembe az adott adatforrást, mert okkal vagy ok nélkül rossz minőségűnek tartotta. De azt sem lehetett kizárni, hogy a szerző egyszerűen nem ismerte a közleményéből hiányzó adatokat, melyek ismeretében a tanulmány következtetései is esetleg mások lehettek volna. Az olvasó tehát nem lehetett egyenrangú vitapartnere a szerzőnek, akivel sokkal inkább tanár–diák helyzetbe, mintsem kollegiális kapcsolatba került a közlemény elolvasásakor.

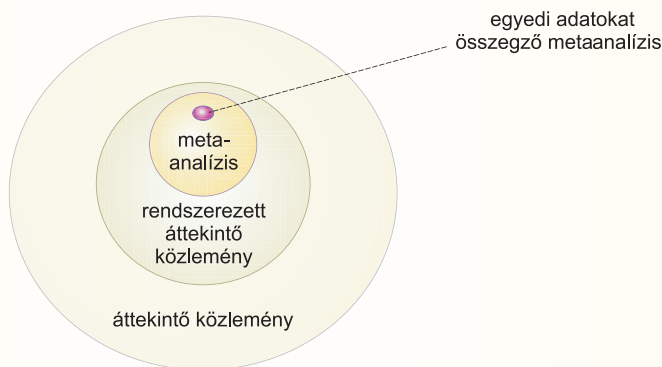
A *rendszerezett (szisztematikus) áttekintő közlemény* szerzője is egy adott egészségügyi kérdésre vonatkozó adatokat keresi, és az adatok alapján kíván következtetésekre jutni. Az elbeszélő jellegű áttekintő közleménnyel ellentétben azonban a rendszerezett közlemény tartalmazza azoknak a módszereknek a pontos leírását, amikkel a szerző a közlemény adatforrásait azonosította. Az irodalomkeresés módszereinek ismeretében pedig az olvasónak módja van megismételni az irodalomkeresést. Amennyiben az irodalomkeresés során az olvasó olyan adatforrást is talál, amit a szerző nem vett figyelembe, akkor ezeknek az adatoknak az alapján teljes joggal kérdőjelezheti meg a szerző egyik vagy másik következtetését. A rendszere-

zett áttekintő közlemény olvasója tehát tudományos érelemben egyenrangú vitapartnere lehet a szerzőnek, kettőjük viszonya sokkal inkább kollegiális kapcsolat, mintsem tanár–diák viszony.

Az áttekintő közlemények egy része tehát rendszerezett áttekintő közlemény (7-1. ábra). A rendszerezett áttekintő közleményeken belül pedig el lehet különíteni az ún. metaanalíziseket, melyek legalább két közlemény adatainak matematikai statisztikai módszerekkel történő egyesítéséből újabb számszerű adatokat állítanak elő. A gyakorlatban léteznek olyan rossz minőségű metaanalízisek is, melyekben a rendszerezett áttekintő közlemények alapelveinek megsértésével, egy bizonytalan eredetű közleményhalmazból kiindulva végeznek statisztikai összegző műveleteket. (Ezeknek a metaanalíziseknek a grafikai megjelenítésétől a 7-1. ábrán eltekinttünk.) Végül a metaanalíziseknek egy sajátos csoportját jelentik az egyedi adatokat összegző tanulmányok, melyekben a metaanalízisben szereplő közlemények vizsgálatainak az eredeti adatai alapján számítanak összegzett mutatókat. Bár napjainkban az ilyen metaanalízisek még ritkák, azonban minden bizonnyal az egyedi adatokat összegző metaanalízisek térhódítása lesz a bizonyítékokon alapuló orvoslás fejlődésének egy következő lényeges állomása.

Az elbeszélő jellegű és a rendszerezett áttekintő közlemények legfontosabb sajátosságait a 7-1. táblázatban állítottuk szembe egymással. A rendszerezett áttekintő közlemény meghatározó sajátossága az információkeresés módszerének a keresés megismétlését lehetővé tevő pontosságú megadása. Hangsúlyozni kell, hogy széles értelemben vett információkereséséről, nem csupán szűken értelmezett irodalomkereséséről van szó. Egy adott egészségügyi kérdés tekintetében ugyanis lényeges információt nem kizárólagosan a tudományos folyóiratokban megjelent közleményekben lehet találni. Természetesen a tudományos folyóirat (ideértve a csak elektronikus formában létrehozottakat is) a tudományos adat legfontosabb forrása. Egy randomizált, kontrollált vizsgálat eredményét is valamelyik tudományos folyóiratban találhatjuk meg a legnagyobb eséllyel. Korántsem bizonyos ugyanakkor, hogy minden egyes elvégzett randomizált, kontrollált vizsgálat eredményei valóban utat találnak a tudományos folyóiratok hasábjaira.

7-1. ábra. Az áttekintő közlemények, rendszerezett áttekintő közlemények, metaanalízisek és egyedi adatokat összegző metaanalízisek halmazai (a fogalmi meghatározásokat és más részleteket lásd a szövegben)



7-1. táblázat

A rendszerezett és a hagyományos, elbeszélő jellegű (narratív) áttekintő közlemények összehasonlítása

Rendszerezett áttekintő közlemény	Elbeszélő jellegű áttekintő közlemény
Egy adott orvosi vagy egészségügyi kérdés összefoglaló tárgyalása	Egy adott orvosi vagy egészségügyi kérdés összefoglaló tárgyalása
A szerző előre lefektetett, a közleményben leírt elvek szerint törekszik az összes létező információ összegyűjtésére	A szerző a legjobb szándéka szerint összegyűjti az általa fontosnak tartott információt
Az olvasó a leírás alapján megismételheti az információgyűjtést, az új adatgyűjtés alapján tudományos értelemben vitathatja a szerző állításait	Az olvasónak nincs lehetősége megkérdőjelezni a szerző információgyűjtésének teljességét, ezért tudományos értelemben nem vitathatja az állításait sem
Szerző–olvasó viszony: mellérendeltség („kollégák”)	Szerző–olvasó viszony: alárendeltség („tanár és diák”)

Számos tényező teheti kétségesse, hogy egy elvégzett randomizált, kontrollált vizsgálat eredményei végül is megjelennek-e a tudományos folyóiratok valamelyikében. A potenciálisan korlátozó tényezők közül a legjelentősebbeket a 7-2. táblázatban foglaltuk össze. A vizsgálat kimeneteli mutatójával kapcsolatos torzító hatás (angolul: outcome bias; a bizonyítékokon alapuló orvoslás angol nyelvű irodalmában általában a „bias” kifejezést használják a torzító hatások megnevezésére) arra utal, hogy a folyóiratok szerkesztősegei sokszor szívesebben látnak egy, a tudomány élvonalában lévő eljárással kimutatott, „látványos” kimeneteli mutató leíró vizsgálatot, mint csupán egy hétköznapi tartott mutató alakulásáról adatot szolgáltatót. Például valószínűleg nagyobb esélye lehet egy rangos folyóiratban való megjelenésnek annak a vizsgálatnak, amelyben a mélyvénás thrombosis thrombolyticus kezelésének eredményességét a thrombus mérete alakulását nyomon követő elegáns képalakító vizsgálattal ítélték meg, mint annak a vizsgálatnak, amelyben mindössze a végtag körfogatának alakulásáról számoltak be. Pedig könnyen elképzelhető, hogy a bonyolult eljárással viszonylag kevés betegben tett megfigyelés a gyakorlat számára semmivel nem szolgáltat értékeesebb adatot, mint az egyszerűbb módszerrel, de sokkal több betegben elvégzett vizsgálat.

A negatív eredmény torzító hatása (angolul: negative result bias) gondolkodásunknak azt a sajátosságát írja le, hogy egy vizsgálatról öntudatlanul is az alapkoncepciókat megerősítő választ remélünk (hiszen annak reményében vállaltuk a vizsgálat erőfeszítéseit). Ugyannyi beteget ugyanolyan módszerekkel tanulmányozó két randomizált, kontrollált vizsgálat eredményei közül tudat alatt is azt érezzük figyelemreméltóbbnak, amelyekben pozitív eredményt mutattak ki. Amennyiben egy randomizált, kontrollált vizsgálat nem mutat különbséget a beavatkozás és a kontroll eljárás hatásossága között, akkor annak a vizsgálatnak általában kisebb esé-

7-2. táblázat

Egy elvégzett vizsgálat eredményeinek tudományos folyóiratban történő megjelentetését befolyásoló tényezők

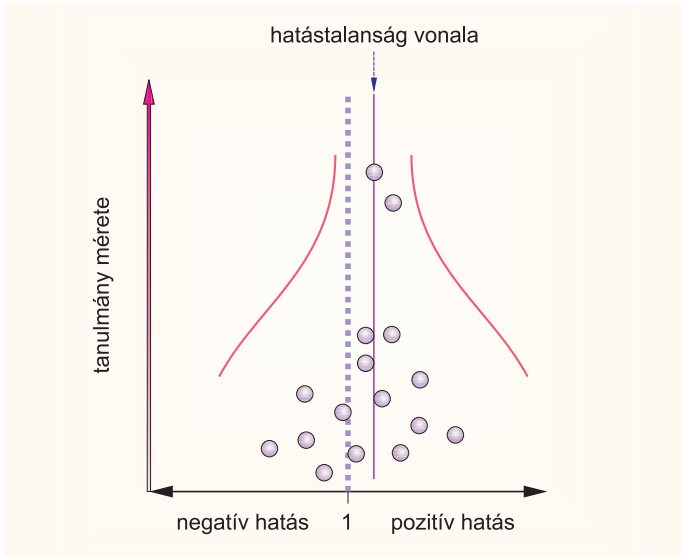
A kimeneteli mutató torzító hatása
A negatív eredmény torzító hatása
Az eltelt idő torzító hatása
A nyelv és az ország torzító hatása
Az ismételt vizsgálat torzító hatása
A többszörös közlés torzító hatása
A nyilvánosság (média) torzító hatása

lye lesz a nívós tudományos folyóiratok valamelyikében való megjelenésre. Részben a negatív eredmény torzító hatása magyarázza azt a tankönyvünkben korábban már érintett jelenséget is, hogy a vizsgálat értékelésekor a szerzők hajlamosak a szignifikáns különbségek előtérbe helyezésére, függetlenül attól, hogy az adott mutató milyen helyet foglalt el a kimeneteli mutatók rangsorában a vizsgálat tervezésekor.

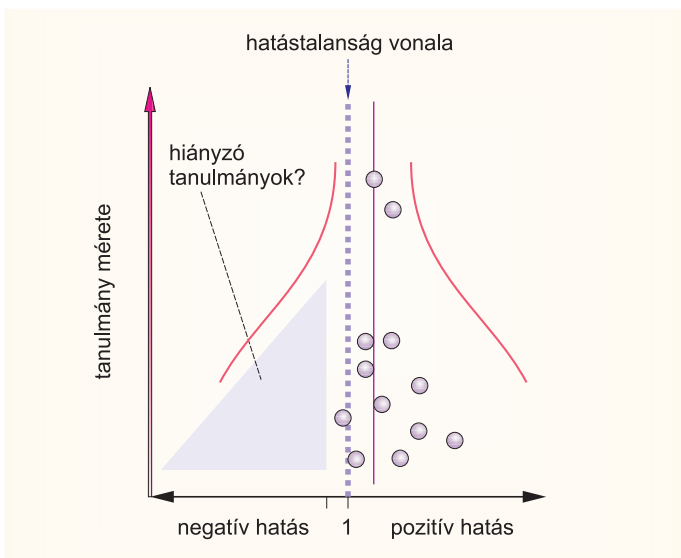
Míg a vizsgálat kimeneteli mutatójával kapcsolatos torzító hatás inkább csak szubjektív módon ítéltető meg, addig a negatív eredmény torzító hatásának a vizsgálatára többé-kevésbé objektív módszer is a rendelkezésünkre áll. Ugyanis, ha grafikailag megjelenítjük egy adott kimeneteli mutatót vizsgáló randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményeit, akkor a teljes adathalmaz birtokában általában a 7-2. ábrán látotthoz hasonló kép illusztrálja a beavatkozásnak a kontrolllejárással szembeni pozitív hatását. Az átlagos hatást jelző egyenes a hatástalanság vonalának a pozitív hatás felőli oldalán helyezkedik el, és itt található a legtöbb egyedi vizsgálat eredménye is. Általában vannak azonban olyan egyedi vizsgálatok is, melyek eredménye a hatástalanság vonalának a negatív hatás felé eső oldalán helyezkedik el. Mivel ezek a vizsgálatok a jellemző eredménnyel ellentéteset mutatnak, ezért általában a viszonylag kicsiny méret is jellemző rájuk (hiszen minél kevesebb megfigyelésen alapul egy vizsgálat, annál nagyobb lehet a véletlen szerepe az átlagérték alakulásában). Azonban, ha egy olyan adathalmazt jelenítünk meg a 7-1. ábrához hasonló módon, amelyikből a negatív eredmény torzító hatásának az érvényesülése miatt a negatív eredményt adó vizsgálatok hiányoznak, akkor a 7-3. ábrán látható képet láthatjuk. Nemcsak az átlagos hatást jellemző egyenes helyezkedik el a hatástalanság vonalának a pozitív tartomány felőli oldalán, de minden egyes egyedi vizsgálat eredménye is ezen az oldalon van. Tehát vagy arról lehet szó, hogy a beavatkozás valóban következetesen, minden egyes vizsgálatban hatásosabbnak bizonyult a kontrolllejárásnál, vagy pedig azt kell feltételeznünk, hogy néhány negatív eredményt adó vizsgálat eredményei hiányoznak a megjelenítésből.

Az *eltelt idő torzító hatása* (angolul: time bias) arra utal, hogy bizonyos idő elmúltával az elvégzett vizsgálat eredményei veszítenek az érdekességükből. Erre a jelenségre különösen napjainkban kell odafigyelnünk, ugyanis a klinikai vizsgálata-

tok méretének – más okokból érthető és támogatható – igen jelentős kiterébélyesése azt eredményezte, hogy a randomizált, kontrollált vizsgálatok időtartama lényegesen megnőtt, a tervezés megkezdésétől a vizsgálat lezárásáig nem egy esetben a fél évtizedet is meghaladja. Mindennapos jelenség, hogy mire a vizsgálat eredményei rendelkezésre állnak, addigra szinte lecserélődik a vizsgálatokat végző kutatógárda. A vizsgálatról a szponzor által megkövetelt hivatalos jelentések természetesen elkészülnek, és általában néhány közlemény is létrejön a vizsgálat adatai alapján.



7-2. ábra. Egy adott kimeneteli mutatót megítélő vizsgálatok hiánytalan adatbázisa egyedi eredményeinek megjelenítése a hatástalanság vonalával elválasztott pozitív és negatív tartományokban. Az átlagos hatást mutató függőleges egyenes a pozitív tartományban van, azonban néhány kisebb méretű vizsgálat egyedi eredménye a negatív tartományba esik



7-3. ábra. Egy adott kimeneteli mutatót megítélő vizsgálatok negatív eredménytorzító hatása által befolyásolt egyedi eredményeinek megjelenítése a hatástalanság vonalával elválasztott pozitív és negatív tartományokban. Nemcsak az átlagos hatást mutató függőleges egyenes van a pozitív tartományban, hanem minden egyes egyedi vizsgálat eredménye is

Azonban sok esetben még azokról a másodlagos kimeneteli mutatókról sem jelennek meg adatok, amelyek a vizsgálati protokollban szerepeltek.

Az eltelt idő torzító hatása más összefüggésben is felvetődik. Ugyanis a rendszerezett áttekintő közlemény összeállításakor választ kell adni arra kérdésre, hogy a hosszabb idővel, akár több évtizeddel ezelőtt elvégzett vizsgálatok eredményeit egyenértékűnek tekinthetjük-e a legfrissebb vizsgálatok eredményeivel. A feltett kérdésre elvileg természetesen igen választ kellene adni, hiszen a vizsgált személyek hasonló körében ugyanazt a beavatkozást ugyanazzal a kontrolllejárással összevető vizsgálat eredményének hasonlóknak, ezért összevethetőnek kell lennie. A kérdésre adandó gyakorlati válasz azonban már nem egyértelmű, ugyanis, ha nagyon hosszú idő telt el két hasonló vizsgálat között, akkor feltehetően a társadalom és az egészségügy külső körülményei megváltozhattak. Ezért mindig a konkrét kérdésfelvetés dönti el, hogy az időben egymástól jelentősen elválasztott vizsgálatok eredményei együttesen értékelhetőek-e. Amennyiben a kérdésfelvetés általánosabb jellegű és sok szálon kötődik életmódi és egyéb tényezőkhöz (pl. a mélyvénás thrombosis kialakulásának elsődleges megelőzése), akkor az egymástól évtizednyi távolságban elvégzett vizsgálatok eredményei valószínűleg nem összegezhetőek. Ha azonban a kérdésfelvetés egy olyan jól körülhatárolt beavatkozásra vonatkozik, ami a külső körülményektől jórészt független (pl. az akut mélyvénás thrombosis thromboliticus kezelése), akkor valószínűleg érdemes az akár évtizedekkel korábbi vizsgálatok eredményeit is teljes súllyal figyelembe venni.

A nyelv és az ország torzító hatása ugyanannak az előítéletes gondolkodásnak a két külső aspektusát tükrözi. Egy tudományos közlemény tartalmi megítélésében természetesen nem szabadna szerepet játszani a közlemény nyelvi megformálásának vagy származási helyének. A gyakorlat azonban sajnos azt mutatja, hogy a napjainkban az orvostudomány egyeduralgó nyelvének, az angolnak nem megfelelő szintű ismerete önmagában gátja lehet egy elvégzett vizsgálat nivós tudományos folyóiratban történő megjelentetésének. Azonban a közlemény nyelvi színvonalától függetlenül is hátrányt jelenthet, ha a szerzők nem az orvostudomány élvonalába tartozó országból kívánják megjelentetni vizsgálatuk eredményeit. Sajnos konkrét „beugratós csínytevés” bizonyította, hogy az orvostudomány vezető világlapjai is másként értékelik ugyanazt (szó szerint ugyanazt!) a közleményt, ha az egy, a tudomány élvonalában lévő ország intézetéből, vagy egy kisebb tudományos tekintélyű környezetből érkezik a szerkesztőségbe. A nyelv és az ország adott esetben gátló hatása egymást fel is erősítheti, hiszen egy nem angol anyanyelvű, szerényebb gazdasági hátterű országban tevékenykedő kutatók angol nyelvtudása is valószínűleg alacsonyabb szintű Angliában vagy az USA-ban dolgozó kollégáikénál.

Az ismételt vizsgálat torzító hatása arra utal, hogy az orvostudomány folyóiratainak egyszerre kell megfelelniük tudományos és gyakorlati jellegű követelményeknek. A tudomány világában az első megfigyelés természetesen jóval értékesebb az azt megerősítő további adatoknál. Így érthető, hogy egy adott beavatkozást vizsgáló első randomizált, kontrollált vizsgálatnak nagyobb esélye van egy tudományos

folyóiratban történő megjelenésre, mint az ugyanazt a kérdést tanulmányozó sokadik vizsgálatnak. Ugyanakkor a gyakorlat szemszögéből minden egyes hasonló kiterjedtségű vizsgálat azonos értékű információt szolgáltat, függetlenül attól, hogy hányadik a vizsgálatok sorában.

Különösen szerencsétlen helyzetet eredményezhet, ha a negatív eredmény torzító hatása ötvöződik az ismételt vizsgálat torzító hatásával, azaz néhány pozitív eredményről beszámoló közlemény megjelenését követően jelentkeznek a szerzők egy negatív eredményről számot adó tanulmánnyal. Ilyenkor sajnos jó esély van arra, hogy a negatív eredményű tanulmányt annak ellenére nem közlik, hogy kiterjedtségében és színvonalában nem különbözik a korábban már megjelent pozitív kicsengetésű tanulmányoktól.

Az ismételt vizsgálat kételyének napjainkban egyre nagyobb jelentőséget nyerő kiegészítő eleme a *többszörös közlés kételye*. Ebben az összefüggésben nem ugyanannak a vizsgálati eredménynek a többszöri megjelentetése okoz gondot (arról a problémáról majd a rendszerezett áttekintő közlemények kritikus értékelésénél kell szólnunk), hanem éppen az ismételt közléseket – egyébként teljes joggal és helyesen – megakadályozni szándékozó szerkesztőségi erőfeszítések. Napjainkban ugyanis a gazdaságossági megfontolások szinte kikövetelik, hogy egy randomizált, kontrollált vizsgálatban a beavatkozás minél több kimeneteli mutatóra gyakorolt hatását párhuzamosan tanulmányozzák. Az adott esetben nagyszámú kimeneteli mutató jól tárgyalható a vizsgálatot összegző akár több száz oldalas jelentésben, azonban nyilvánvalóan nehezen illeszthető be a tudományos folyóiratok szokásos formai követelményei által beszűkített terjedelembé. Ezért a szerzők általában az általuk legfontosabbnak érzett kimeneteli mutatókat foglalják össze az adott vizsgálatról készített első közleményükben, abban a reményben, hogy más kimeneteli mutatókról majd további közleményekben számolnak be. Az ugyanabból a vizsgálatból származó újabb közleménynek azonban kisebb esélye lesz a megjelenésre, még akkor is, ha az előző közleményben tárgyaltaktól független kimeneteli mutatóra vonatkozó, akár nagy gyakorlati fontosságú információt tartalmaz.

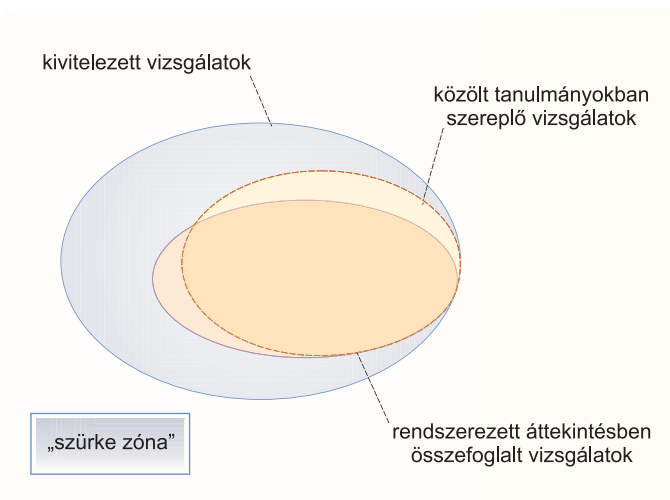
A többszörös közlés torzító hatásával kapcsolatos döntések azonban csak látszólag problematikusak. Valójában a gond legtöbbször abból fakad, hogy utólag, az eredmények „érdekességének” vagy akár egyszerűen a statisztikai szignifikánságának az alapján alakul ki a vizsgálat adatainak a publikációs rendje. Az utólagos döntéshozatal vitathatósága kiküszöbölhető lenne, ha már a randomizált, kontrollált tervezésekor elhatároznák a vizsgálatot végzők, hogy milyen kimeneteli mutatókra vonatkozó adatokat kívánnak majd publikálni. A közlési terv természetesen kiegészíthető lenne a vizsgálat során véletlenszerűen felmerülő felismerések leírásával, azonban még így is előre lefektetett vázát adná a későbbi feladatoknak (lásd még az eltelt idő torzító hatásánál leírtakat.)

A *nyilvánosság (médiá) torzító hatása* arra utal, hogy az orvostudomány világában is felmerülhet annak a lehetősége, hogy a „népszerűtlen”, a pillanatnyi közvélekedésnek ellentmondó megállapítások nehezebben kapnak nyilvánosságot. Nem

elsősorban a „tudományos kánonnak” ellentmondó megfigyelésekről van, hanem olyan vizsgálati eredményekről, melyeket a társadalom nehezebben fogadna el. Például a közelmúltban egy szoptatott és tápszerrel táplált csecsemők különböző adatait összevető vizsgálatnak a szoptatottakra nézve hátrányosnak látszó eredményét jó nevű tudományos folyóirat azért nem tartotta közlésre érdemesnek, mert álláspontja szerint az eredmény alááshatta volna a szoptatás népszerűsítését célzó társadalmi erőfeszítéseket. (Holott esetleg értékes adatokat szolgáltatathatott volna arra vonatkozóan, hogy milyen káros környezeti hatásokat kell elkerülniük a szoptató anyáknak.) Nemcsak a tudományos folyóiratok szerkesztőségei, de maguk a vizsgálatot végzők is ódzkodhatnak olyan megfigyelések nyilvánosságra hozásától, melyeknek a társadalmi elfogadottsága kérdéses. A nyilvánosság torzító hatásának a korlátozó következményei olyan módon csökkenthetőek a legeredményesebben, ha a vizsgálók már a vizsgálat kezdetekor előre eldöntik, hogy milyen kimeneteli mutatókra vonatkozó adatokat kívánnak, azok tartalmától függetlenül, mindenképpen nyilvánosságra hozni.

Az eddigiekben tárgyalt torzító hatások összesített korlátozó következményei miatt az elvégzett jó minőségű, potenciálisan figyelemreméltó adatokat szolgáló vizsgálatok egy részét nem publikálják a szerzők, a létrehozott adatok a nyilvánosság számára nem lesznek hozzáférhetőek. Ezért egy rendszerezett áttekintő közlemény mindig csak a létező adatok egy részét tudja áttekinteni. A 7-4. ábrán grafikailag is megjelenítettük a rendszerezett áttekintő közlemény témakörében kivitelezett vizsgálatok halmazát. Az összes kivitelezett vizsgálat eredményeinek egy része hozzáférhető a közölt tanulmányokban. Az adatok egy másik része ugyanakkor az irodalomnak az ún. „szürke zónájában” helyezkedik el, a folyóiratokban megjelent közlemények összegyűjtésén alapuló elektronikus adatbázisokban nem megtalálható.

7-4. ábra. A rendszerezett áttekintő közleményben összefoglalt vizsgálatok halmazának viszonya az összes kivitelezett vizsgálat halmazához és a közölt tanulmányokban szereplő vizsgálatok halmazához. A kivitelezett vizsgálatoknak a sem a közölt tanulmányokban, sem pedig az azokat összefoglaló rendszerezett áttekintésben nem szereplő része az adatoknak a „szürke zónába” eső halmaza



A fentebb részletesen tárgyalt torzító hatások egy részének korlátozó következményei az információkeresés módszereinek a kiterjesztésével mérsékelhetők (7-3. táblázat). A nyelv és az ország torzító hatása csökkenthető, ha az angol nyelvű elektronikus adatbázisokban – általában csak címmel vagy esetleg címmel és kivonattal – szereplő, nem angol nyelvű adatforrásokat teljes szövegükkel beszerzik a rendszerezett áttekintő közlemény szerzői. Elsősorban a francia tudományos kutatókra jellemző az a részben nyelvi büszkeséggel (részben talán a megfelelő szintű angol nyelvismeret hiányával is) magyarázható publikációs stratégia, hogy a nívós angol nyelvű tudományos folyóiratok érdeklődésére méltán számot tartó munkáikat is francia nyelvű folyóiratban jelentetik meg. Hasonló jelenség, ha sokkal kisebb mértékben is, de a német és spanyol nyelvterületen dolgozó kutatók esetében is észlelhető. Azért is különösen érdemes a francia, német és spanyol nyelvű adatforrásokat beszerezni, mert általában reálisan remélhető, hogy a rendszerezett áttekintő közlemény szerzőinek a környezetében az ezeket a nyelveket értő kollégák is dolgoznak. Bár a japán és az egyre nagyobb jelentőséget nyerő kínai nyelvű közlemények esetében alig remélhetjük a nyelvet értő munkatárs segítségét, azonban rendelkezésre állnak olyan segédanyagok, melyek kimondottan a japánul és kínaiul nem beszélők számára segítik a japán és a kínai orvostudományi közlemények megértésének megkísérlését.

Az információ fontos forrása lehet a fellelt közlemények irodalomjegyzékének az áttekintése is. Bár napjainkban a legtöbb tudományos folyóirat jelentősen korlátozza az egy közleményben szerepeltethető irodalmi hivatkozások számát, az irodalomjegyzék mégis általában tartalmazza az adott témakör legjelentősebb vizsgálataira történő hivatkozásokat. Mivel a szerzők az adott területet aktívan kutató szakemberek, ezért okkal feltételezhető, hogy olyan elvégzett vizsgálatokra is hivatkoznak, melyek leírása nem került be az elektronikus adatbázisokba.

A rendszerezett áttekintő közlemény irodalomkeresésének ma már elengedhetetlen része a nem angol nyelvű elektronikus adatbázisok használata is. Részben a nyelvi korlát áttörését is segíti az elektronikus adatbázisokban fellelt közlemények irodalomjegyzékének az áttekintése. Ugyanakkor az irodalomjegyzékek alapján remény van a nem folyóiratokban, hanem különböző tudományos rendezvényekhez kapcsolódó kiadványokban közzétett adatok azonosítására is.

A tudományos rendezvényekhez kapcsolódóan fellelhető adatok alapvetően két forrásból származhatnak. Egyrészt szerepelhetnek a tudományos rendezvényen megjelenített adatok teljes közlemény formájában a rendezvényhez kapcsolódó alkalmi kiadványban. Ezek a legtöbbször „proceedings of (...) meeting” néven megjelenő kiadványok gyakorlatilag mindig rendelkeznek felelős szerkesztőkkel, sok esetben a kiadvány összeállítói arról is gondoskodnak, hogy a kiadványban való megjelentetésre benyújtott közleményeket, a folyóiratoknak benyújtott munkákhoz hasonlóan, szakértő pályatársak is megítélik (angol kifejezéssel: peer review). Összességében azonban megállapítható, hogy a kongresszusi kiadványok szakmai kontrollja kevésbé egyenletes, mint a tudományos folyóiratoké. Ráadásul a kong-

resszusi kiadványok többsége nem kerül be az elektronikus adatbázisokba, igen megnehezítve ezzel az ilyen kiadványokban megjelenő információ későbbi azonosítását.

Másrészt a tudományos rendezvényen megjelenített adatok szerepelhetnek a rendezvény előadás-kivonataiban, melyek a nagy nemzetközi rendezvények esetében általában nem csupán a résztvevőknek kiosztott programfüzetben találhatók meg, hanem a témakör valamelyik vezető folyóiratának a különszámában is. Az adott tudományos rendezvény hagyományai határozzák meg, hogy milyen előzetes szűrő beiktatásával biztosítják a megjelenő előadás-kivonatok szakmai színvonalát. Igen szigorú, a bizonyítékokon alapuló orvoslás szempontrendszerét figyelembe vevő válogatási kritériumoktól a minden benyújtott előadás-kivonat válogatás nélküli elfogadásáig terjedhet a skála. Ezért érthető, hogy az előadás-kivonatokban megjelent adatok minőségét általában nem tartják egyenértékűnek a tudományos folyóiratokban publikált adatokéval (számos folyóirat nem is fogadja el az előadás-kivonatot teljes értékű irodalmi hivatkozásként). Az egy adott témában létrehozott információ „szürke zónájának” felderítésekor azonban nagyon hasznosak lehetnek az előadás-kivonatok, hiszen felhívhatják a figyelmet az elvégzett, de folyóiratban le nem írt vizsgálatokra, segíthetnek például a negatív eredmény torzító hatásának a mérsékelésében. A tudományos rendezvények folyóiratok különszámában megjelenő előadás-kivonatai azonban legtöbbször nem kerülnek be a nagy elektronikus adatbázisokba (kivételek természetesen vannak), ezért felfedezésük sokkal esetlegesebb, mint a teljes közleményeké.

A rendszerezett áttekintő tanulmány fontos adatforrása lehet a *doktori (PhD) értekezések áttekintése* is. Az igazán nagy egyetemeken évente akár több száz doktori értekezés készülhet az orvostudomány és az egészségtudomány legkülönbözőbb témáiban. Ezek az értekezések sokszor olyan új vizsgálatok leírását is magukban foglalják, melyek az értekezés lezárásakor még nem jelentek meg tudományos folyóiratokban. Az eltelt idő torzító hatásának és az ismételt vizsgálat torzító hatásának tárgyalásakor leírt okok miatt az értekezésben tárgyalt vizsgálatok egy része később sem jelenik meg folyóiratokban. Ugyanakkor a nagy egyetemek könyvtárai általában elektronikusan hozzáférhető adatbázisban nyilvántartják az értekezéseket, melyek legalábbis kölcsönözhetőek, de sokszor PDF-formátumban letölthetőek is. Az értekezések irodalomjegyzéke ugyancsak fontos adatforrásként szolgálhat, hiszen az értekezés szerzője és témavezetője egyaránt aktívan kutató szakértője az értekezésben tárgyalt témakörnek, tudomásuk lehet a „szürke zónába” tartozó adatforrásokról.

Végül az információkeresés hatékony eszköze lehet a *személyes kapcsolat felvétele is az adott kérdést aktívan kutatókkal*. Elsősorban a „szürke zóna” írott adatforrásainak az azonosításában lehet hasznos a személyes információközlés. Az egy konkrét vizsgálatra vonatkozó személyes adatközlésnek ugyanakkor nagy hiányossága, hogy külső személy számára ellenőrizhetetlen adatokat eredményez, megnehezítve ezzel a rendszerezett áttekintő közlemény kritikus értékelését.

Napjainkban általánosan elfogadott nézet, hogy a legjobb minőségű, rendszerezett áttekintő közlemények az ún. Cochrane Collaboration (7-5. ábra) gondozásában jelennek meg. A szervezet a brit Archibald Cochrane professzor (1909–1988) epidemiológiai munkásságából sarjadt ki. Cochrane professzor már 1979-ben hangot adott annak a véleményének, hogy az orvostudomány adós a randomizált, kontrollált vizsgálatokat kritikusan összegző módszertan kidolgozásával. Az 1980-as években egyre szélesebb körben elterjedtek a rendszerezett áttekintő közlemények alapelvei, 1992-ben létrejött az első Cochrane Center (Oxford), és 1993-ban maga a Cochrane Collaboration. A Cochrane Collaboration létrehozta a Cochrane Database of Systematic Reviews adatbázist, amelyben jelenleg több mint 4000 rendszerezett áttekintő közlemény található. Az adatbázist folyóiratként tekintve, a hatástényezője (impakt faktor) 5 fölötti érték, ami azt jelenti, hogy az adatbázis áttekintő közleményeit átlagosan legalább ötször idézték, ami az általános orvostudományi kérdésekkel foglalkozó folyóiratok között tiszteltreméltóan magas érték.



7-5. ábra. A Cochrane Collaboration emblémája

A rendszerezett áttekintő tanulmányok kritikus értékelése

A rendszerezett áttekintő tanulmányok kritikus értékelésekor is arra a három alapvető kérdésre keressük a választ, hogy: 1. megbízhatók-e az eredmények, 2. melyek a vizsgálat eredményei, 3. mennyire hasznosíthatóak a vizsgálat eredményei a betegek ellátásában. Minél megbízhatóbbak az eredmények, minél világosabban megfogalmazhatóak az eredmények és minél nagyobb az eredmények gyakorlati felhasználhatósága a felmerült orvosi vagy egyéb egészségügyi probléma megoldásában, annál értékesebbnek tartjuk a vizsgálatot. A 8-1. táblázatban a rendszerezett áttekintő tanulmányok kritikus értékelésére kidolgozott CASP kérdőívnek a TUDOR mozgalom által elkészített magyar változata alapján tömörítetten összefoglaltuk a kritikus értékelés legfontosabb szempontjait. Az alábbiakban a kérdőív kérdésvetéseinek sorrendjében tárgyaljuk a rendszerezett áttekintő közlemények kritikus értékelésének kérdéseit.

8-1. táblázat

Tíz alapvető kérdés a rendszerezett áttekintő közlemények kritikus értékeléséhez

1. A tanulmány világosan körülírt kérdésre keresi a választ?
2. A szerzők gondosan kiválogatott tudományos közlemények felhasználásával készítettek el az irodalmi áttekintést?
3. Megállapítható-e, hogy valamennyi fontos tanulmányt tartalmazza-e a szisztematikus irodalmi áttekintés?
4. A tanulmány szerzői mindent megtettek-e a felhasznált tudományos közlemények kritikus értékelése érdekében?
5. Megalapozott volt-e az egyes tanulmányok eredményének összevonása és egységes bemutatása a szisztematikus irodalmi áttekintésben?
6. Melyek a szisztematikus irodalmi áttekintés általános eredményei?
7. Mennyire pontosak és reprodukálhatók az eredmények?
8. Használhatók-e az eredmények a helyi egészségügyi ellátó rendszerben?
9. Minden klinikailag fontos kimeneteli mutatót megvizsgáltak-e?
10. A gyakorlat szemszögéből is számottevő kedvező eredmények kellő mértékben ellensúlyozzák-e a vizsgált eljárással járó költségeket és esetleges kockázatokat?

A Critical Appraisal Skills Programme angol nyelvű dokumentumának a magyarországi TUDOR Projekt keretében, a Department for International Development (Anglia) támogatásával készült fordítása alapján.

1. A tanulmány világosan körülírt kérdésre keresi a választ?

A rendszerezett áttekintő közlemények esetében is igaz a megállapítás, hogy egyértelmű válasz csak jól megfogalmazott kérdésre adható. Mivel a rendszerezett áttekintő közlemények többsége randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményeinek az összefoglalását tűzi ki célul, ezért itt is a PICO-modell alapján felállított kérdésfelvetés eredményezhet egyértelmű választ. A rendszerezett áttekintő közlemény szerzőinek világosan meg kell határozniuk a vizsgált személyeket (Patients), a tanulmányozni kívánt beavatkozást (Intervention), az összehasonlításként szolgáló eljárást (Control) és azt a kimeneteli mutatót, aminek alapján a beavatkozás eredményességét meg kívánják ítélni (Outcome). A kimeneteli mutató pontos meghatározásának különösen nagy jelentősége van a metaanalízisek esetében, hiszen az adatok matematikai statisztikai módszerekkel történő összegzése csak akkor adhat megbízható eredményt, ha „közös a nevező”, vagyis az áttekintett vizsgálatokban pontosan ugyanazt a mutatót értékelték számszerűen.

2. A szerzők gondosan kiválogatott tudományos közlemények felhasználásával készítették el az irodalmi áttekintést?

A rendszerezett áttekintő közlemény minőségét alapvetően meghatározza az információkeresés minősége. Ideális esetben a közlemény összeállításának módszertanát előre lefektetett, a nyilvánosság számára hozzáférhető elektronikus adatbázisban tárolt, a közlemény megírásakor már nem módosítható protokoll rögzíti. A Cochrane Collaboration égisze alatt készülő rendszerezett áttekintő közlemények elismerten magas minőségének egyik záloga a regisztrált módszertani protokollok megkövetelése minden egyes közlemény elkészítése előtt. Azonban, ha nem is áll rendelkezésre előre rögzített protokoll, magának a tanulmánynak tartalmaznia kell a részletes módszertani leírást.

A 7-2. táblázatban összefoglalt torzító tényezők hatását olyan módon lehet méréselni, ha az információkeresés minél több potenciális adatforrást magában foglal. A 8-2. táblázatban összefoglaltuk azokat az adatforrásokat, amiket napjainkban egy rendszerezett áttekintő közlemény módszertani leírásában általában megtalálunk. A közlemény elektronikus adatkereséses általában a PubMed adatbázissal kezdődik, ami a MEDLINE adatbázis némiképp kiegészített változatának is tekinthető. Alapkövetelmény a Cochrane adatbázis felkeresése is, hiszen a rendszerezett áttekintő közlemény szerzőinek mindenekelőtt azt kell tisztázniuk, hogy az adott témakörben nem készült-e már jó minőségű áttekintő közlemény.

Ugyancsak elvárható, hogy a szerzők a PubMed (MEDLINE) és Cochrane adatbázisokon túlmenően legalább egy vagy két másik elektronikus adatbázisban is elvégezzék az adatkeresést. A rendszerezett áttekintő közlemények információkeresése során leggyakrabban felkeresett orvos- és egészségtudományi elektronikus adatbázisok rövid leírását a 8-3. táblázatban adtuk meg.

A táblázat adataiból látható, hogy az adatbázisok nagysága is különböző, de különbözik azoknak a folyóiratoknak a száma és köre is, melyekből folyamatosan építkezik az elektronikus adatbázis. Míg például a CINAHL adatbázis elsősorban az

8-2. tábla

Az információkeresés folyamatában általában minimálisan megkövetelt források egy rendszerezett áttekintő közlemény összeállításakor

Cochrane adatbázis

Más angol nyelvű elektronikus adatbázisok (lásd 8-3. táblázat)

Nem angol nyelvű adatforrások (esetleg elektronikus kereséssel is, pl. a Deutsche Zentralbibliothek für Medizin adatbázisban)

Nem folyóiratban megjelent, az elektronikus adatbázisokban nem szereplő közlemények (pl. kongresszusi előadás-kivonatok, kongresszusi kiadványok, doktori értekezések)

A témakör szakembereinek megkeresése

8-3. tábla

A rendszerezett áttekintő közlemények összeállításakor leggyakrabban használt angol keresési nyelvű elektronikus adatbázisok

Adatbázis rövidítése	Adatbázis megnevezése	Webhely	Közlemények	Folyóiratok
MEDLINE	National Library of Medicine's database	www.nlm.nih.gov/medline	> 18 millió	kb. 6000
PubMed	Service of the U.S. National Library of Medicine	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	> 20 millió	> 6000
Cochrane	The Cochrane Library	www.cochrane.org	Cochrane review: > 4000	
Embase	Excerpta Medica Database	www.embase.com	> 23 millió	kb. 7500
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature	www.cinahl.com		> 2900
SCOPUS	SciVerse Scopus	www.scopus.com	42 millió	kb. 18 000
SpringerLink	Springer Science + Business Media	www.springerlink.com	> 5 millió	> 2500

ápolással és az egészségtudományokkal kapcsolatos információkat tárolja, addig a SCOPUS adatbázisban viszonylag nagy számmal szerepelnek az orvostudományhoz kapcsolódó alapkutatások adatai is. Amíg a MEDLINE adatbázisába viszonylag szerény számban kerülnek be a kevesek által használt nyelveken kiadott orvosi folyóiratok, addig a SCOPUS adatbázisban a viszonylag kisebb európai országok nemzeti orvosi folyóiratai is helyet kapnak. Érthető tehát, hogy a különböző adatbázisok párhuzamos használata jelentősen bővítheti a releváns adatok körét. Részben a rendszerezett áttekintő közleményben tárgyalt téma határozza meg, hogy a számos elektronikus adatbázis közül éppen melyiket célszerű választani. Azonban a választásban sokszor sajnos az is korlátozó tényező, hogy az elektronikus adatbázisok többségének a használatáért előfizetési díjat kérnek.

Az információkeresés következő, joggal elvárható lépése a nem angol nyelvű adatforrások használata, amiről a rendszerezett áttekintő közlemény szerzői úgy adhatnak leghitelesebben számot, ha megnevezik azokat a nyelveket, melyeket figyelembe vettek. A szerzőknek nyilatkozniuk kell arról is, hogy milyen módon próbálták meg összegyűjteni a nem tudományos folyóiratokban, hanem például kongresszusi kiadványokban megjelenő adatokat. Ehhez az adatgyűjtéshez is, de más típusú információk beszerzéséhez is illendő a szerzőknek felvenniük a személyes kapcsolatot a tárgyalt témakört aktívan kutató szakemberek közül néhányal. Az ennek a követelménynek való megfelelést szerzők a megkeresett szakemberek a közleményben történő megnevezésével tudják alátámasztani.

A rendszerezett áttekintő közlemény módszertani leírásának elengedhetetlen része az elektronikus információkereséshez használt kifejezések pontos megadása is. Mivel a leírásnak lehetővé kell tennie az információkeresés mások által történő megismétlését, ezért ebben a leírásban nem elégedhetünk meg a keresési stratégia felvázolásával. A szerzőknek meg kell adniuk az összes használt keresési kifejezést, és kifejezésről kifejezésre haladva definiálniuk kell azokat a standard logikai összekötő elemeket (pl. AND, OR, NO), melyekkel az egyes elemeket egymáshoz kötötték. A keresési kifejezések megadása napjainkban már általában önálló táblázatként (vagy esetleg hosszas szöveges leírásként) jelenik meg a rendszerezett áttekintő közleményekben. Mivel csak nagyon keveseket érintő, technikai jellegű információkról van szó, ezért számos folyóirat a közleménynek ezt a részét nem nyomtatja ki, hanem csak elektronikus formában bocsátja az olvasó rendelkezésére.

Miként a randomizált, kontrollált vizsgálatok kritikus értékelésében az első három kérdés, úgy a rendszerezett áttekintő közlemények értékelésekor az első két kérdés afféle szűrőkérdésnek tekintendő. Amennyiben a két szempont közül akár csak egyikben is határozott negatív értékelést kell adnunk a közleményről, akkor kérdéses, hogy érdemes-e a további szempontok értékelésével foglalkoznunk. Amennyiben a 8-1. táblázatban szereplő első két kérdésre pozitív válaszokat tudunk adni, akkor érdemes folytatnunk a rendszerezett áttekintő közlemény kritikus értékelését.

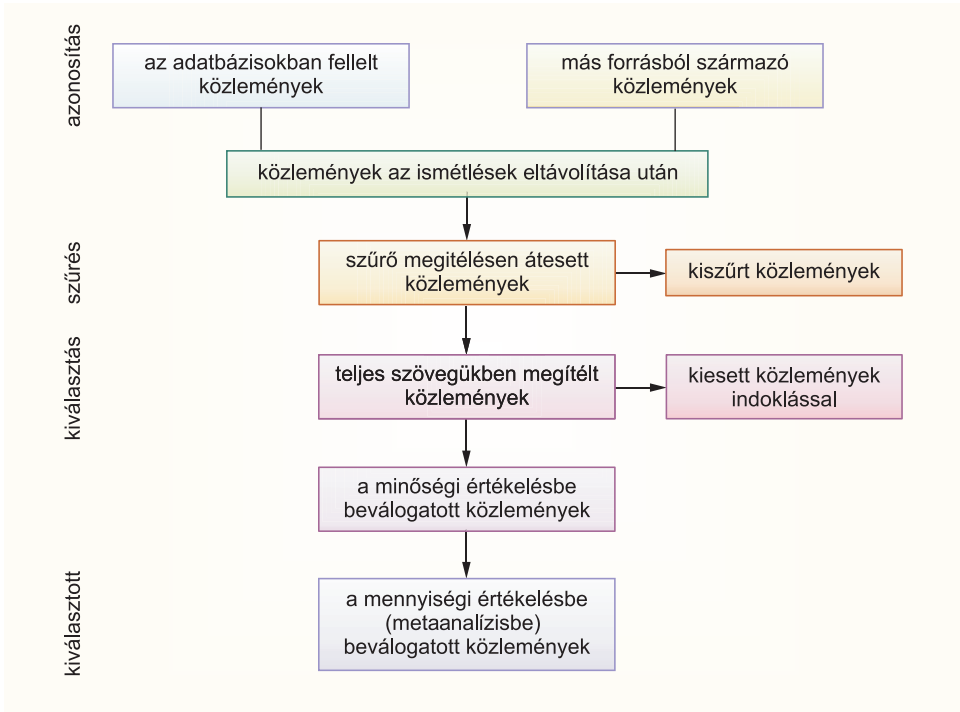
3. Megállapítható-e, hogy valamennyi fontos tanulmányt tartalmazza-e a szisztematikus irodalmi áttekintés?

Bár a rendszerezett áttekintő közleménynek meg kell adni az olvasó számára az információkeresés megismétléséhez szükséges adatokat, azonban az információkeresés újbóli elvégzése a gyakorlatban csak kivételesen alkalmazható ellenőrzési módszer. A kritikus értékelés folyamatában általában megelégszünk azzal, hogy lépésről lépésre nyomon követjük az információkeresés folyamatát. Miként a randomizált, kontrollált vizsgálatokat leíró tanulmányok esetében a vizsgált személyekről, úgy a rendszerezett áttekintő közleményben az információkeresés során fellelt adatforrásokról kell beszámolniuk a szerzőknek. A rendszerezett áttekintő közlemények információkeresése leírásának napjainkban már ajánlásokban szabályozott módszertana van. Az elmúlt évtizedben alkalmazott QUOROM (Quality Of Reporting Of Meta-analyses) irányelvet néhány évvel ezelőtt felváltotta annak kissé módosított és továbbfejlesztett, elsősorban a Cochrane Collaboration alapelveihez igazított változata, a PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) módszertani ajánlás. Ez az ajánlás tartalmaz egy a randomizált, kontrollált vizsgálatok a CONSORT 2010 irányelv alapján történő leírásában szereplőhöz hasonló folyamatábrát az információkeresés számszerű nyomon követésére (8-1. ábra).

A folyamatábra az információkeresés négy állomásánál követeli meg az adatforrások számának megadását (8-1. ábra). Az *azonosítás lépésénél* meg kell adni az elektronikus adatforrásokból és a más módon fellelt közlemények számát. Ezt követi az ismétlődések kiszűrése, hiszen a legalábbis átlagos színvonalú tudományos folyóiratokban megjelent közlemények általában párhuzamosan bekerülnek több elektronikus adatbázisba is.

Az ismétlődő közlemények eltávolítása után kezdődik a *szűrés lépése*, amikor a közlemények rövid kivonatai (absztraktjai) alapján próbálják meg a szerzők megítélni, hogy melyik közlemény lehet érdektelen a tárgyalni kívánt téma szemszögéből. Előre lefektetett, a létrehozandó rendszerezett áttekintő közlemény módszertani protokolljában rögzített, lehetőség szerint a nyilvánosság számára is hozzáférhetővé tett szempontrendszer alapján kell eldönteni, hogy melyek azok az adatforrások, melyeket az absztrakt áttanulmányozása után teljes terjedelmükben meg kell ítélni. Mivel utólag csak nagyon nehezen felülvizsgálható döntésekről van szó, ezért célszerű, ha két független személy párhuzamosan végzi az értékelést.

Természetesen jobb lenne a szűrést a teljes közlemények alapján elvégezni, azonban erre a gyakorlatban nincs mód. Az orvostudomány fontos kérdésfelvetéseiben ugyanis a gondosan elvégzett információkeresés általában több ezer közleményt azonosít. Több ezer közlemény beszerzése és kézbevétele csak egészen kivételes ese-



8-1. ábra. A PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) módszertani ajánlás folyamatábrája a rendszerezett irodalmi áttekintés alapjául szolgáló közlemények (és más adatforrások) kiválasztásának menetéről

tekben lehet járható út, ezért a szűrésnek a legtöbbször elektronikus formában, a képernyőn megjeleníthető absztraktok alapján kell megtörténnie. Az absztrakt alapján az esetek nagy többségében azonnal el lehet dönteni, ha a közlemény nem illeszkedik a tervezett rendszerezett áttekintő közlemény témakörébe (pl. nem randomizált, kontrollált vizsgálat volt, holott a szerzők csak azoknak az áttekintését tűzték ki célul).

A szűrő megítélésen átesett közlemények száma a rendszerezett áttekintő közlemények többsége esetében a több ezres nagyságrendben van, azonban a szűrés során az absztrakt formájában megírt közlemények túlnyomó többsége, jellemzően több mint 90%-a kiemelhető a teljes szöveg alapján feldolgozandó közlemények adatbázisából. A szűrés lépésénél áttekintendő absztraktok igen nagy száma miatt a rendszerezett áttekintő közlemény létrehozásának ez a fázisa magas képzettségű szakemberek heteken vagy akár hónapokon át tartó munkáját jelenti. Elsősorban ez a lépés magyarázza, hogy a rendszerezett áttekintő közlemények létrehozásának komoly költségigénye is van. Az ilyen munkát piaci alapon végző szervezetek minimálisan 20 000 dollárt kérnek egy adott kérdésnek a rendszerezett áttekintő közlemények módszertani követelményei szerinti megfelelő áttekintéséért.

A kiválasztás lépése során általában százas nagyságrendben kell tudományos közleményeket, vagy más formátumú adatforrásokat értékelni. Ennél a lépésnél azonban már nem elegendő az „igen-nem” döntés meghozatala, hanem minden egyes kieső közlemény esetében meg is kell indokolni a döntést. A kiválasztás lépésénél már gyakorlati követelmény, hogy két személy egymástól függetlenül végezze el a megítélést, és egyet nem értésük esetén további külső segítséget kérjenek a döntéshozatalhoz. A kiválasztás lépésének eredményeként kialakul a rendszerezett áttekintő közleménybe beválogatott adatforrások általában tízes nagyságrendű csoportja. (Egyfajta ökölszabályként elmondható, hogy a rendszerezett áttekintő közlemények végső változatában az első információkeresés során azonosított közleményeknek századrésze kerül be.) Amennyiben a szerzők a kimeneteli mutatókra vonatkozó adatok matematikai statisztikai összegzését is tervezik (metaanalízis), akkor a minőségi értékelésre beválogatott közlemények körét ebből a szempontból is meg kell ítélniük.

4. A tanulmány szerzői mindent megtettek-e a felhasznált tudományos közlemények kritikus értékelése érdekében?

A rendszerezett áttekintő közlemények legtöbbször randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményeinek az összegzését tűzik ki célul, ezért a kiválasztott adatforrások általában randomizált, kontrollált vizsgálatok leírásai. A randomizált, kontrollált vizsgálatok kritikus értékelését tankönyvünk 6. fejezetében részleteztük. A rendszerezett áttekintő közlemény összeállítóinak nincs más dolguk, mint az ott leírt értékelési módszereknek az alkalmazása az áttekintésbe kiválasztott adatforrásokra. Amennyiben egy adatforrásban leírt randomizált, kontrollált vizsgálat nem állja ki a kritikus értékelés próbáját, akkor azt a vizsgálatot ki kell venni a rendszerezett áttekintő közlemény végső adatbázisából.

A kritikus értékelést célszerű két független személynek egymással párhuzamosan végezni, és esetleges egyet nem értésük esetén további segítséget kérni. Minden egyes, az adatbázisból kikerülő közlemény esetében pontosan rögzíteni kell a döntés okát. Hangsúlyozni kell, hogy a felhasznált közlemények (adatforrások) kritikus értékelése alapvetően befolyásolhatja a rendszerezett áttekintő közlemény végső konklúzióját, ezért a közlemény „minőségbiztosításának” egyik legfontosabb eleme. Az orvostudomány nagy gyakorlati fontosságú kérdéseiről napjainkban több rendszerezett áttekintő közlemény is rendelkezésre áll, sokszor egymástól némileg eltérő következtetésekkel. A következtetések különbségei általában abból fakadnak, hogy a különböző szerzők eltérő döntésre jutnak a felhasznált közlemények kritikus értékelése során.

5. Megalapozott volt-e az egyes tanulmányok eredményének összevonása és egységes bemutatása a rendszerezett irodalmi áttekintésben?

Ennek a kérdésnek a megválaszolása ismét csak a „PICO-modell” következetes alkalmazása alapján lehetséges. A vizsgált személyeknek, a beavatkozásnak és a kontroll eljárásnak egyaránt kellő mértékben hasonlónak kell lennie ahhoz, hogy az eredmény összegezhető legyen. Még szigorúbb követelmény az elsődleges kimeneteli mutató azonossága, különösen, ha a rendszerezett áttekintő közlemény az egyes vizsgálatok eredményeit matematikailag is összegezni kívánja. A bizonyítékokon alapuló orvoslás egyik legtöbbet idézett megállapítása szerint gyakorlatilag minden szóba jöhető orvostudományi és egészségtudományi kérdésben helye lehet az irodalom rendszerezett áttekintésének, azonban a metaanalízis formájában, matematikai eszközök alkalmazásával történő elemzésnek komoly korlátai vannak. A nem azonos kimeneteli mutatók azonosnak tekintése és „összeátlagolása” téves következtetések levonásához és megalapozatlan, adott esetben egyenesen káros betegellátási gyakorlat kialakulásához vezethet.

6. Melyek a rendszerezett irodalmi áttekintés általános eredményei?

Miként a randomizált, kontrollált vizsgálatnak, úgy a rendszerezett áttekintő közleménynek is van egy elsődleges kimeneteli mutatója, amit a kérdésfelvetésben meg kellett határozniuk a szerzőknek. Erre az elsődleges kimeneteli mutatóra vonatkozóan mindenképpen világos információt kell szolgáltatnia a rendszerezett áttekintő közleménynek. Az adatforrások feldolgozása során természetesen felmerülhet számos más összegezhető adatsor is, melyeknek lehetőségük lehet a tárgyalt kérdés körben. Ezeknek a másodlagos, harmadlagos stb. kimeneteli mutatóknak az elemzése jelentősen gazdagíthatja a rendszerezett áttekintő közlemény információtartalmát, azonban nem pótolhatja a célkitűzésben megadott elsődleges kérdésfelvetésre adott választ. Azt is hangsúlyozni kell, hogy a rendszerezett áttekintő közlemény adatbázisának összeállítása az elsődleges kimeneteli mutató alapján történt, így más kimeneteli mutatókra vonatkozóan az adatbázis hiányos lehet.

7. Mennyire pontosak és reprodukálhatók az eredmények?

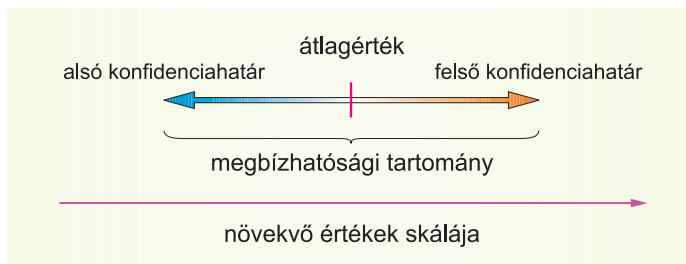
A rendszerezett áttekintő közleményekben feldolgozott adatforrások eredményeit általában átlagértékek és megbízhatósági tartomány (konfidenciaintervallum) for-

májában rögzítik a szerzők, az eredmények esetleges matematikai összegzése (metaanalízis) is általában ilyen formában megadott adatok alapján történik. A Matematikai Kislexikon meghatározása szerint a megbízhatósági intervallum olyan, a mintából számított intervallum, amely a populáció valamely paraméterének értékét adott valószínűséggel tartalmazza. Az intervallum végpontjai a konfidenciahatárok. Az adott valószínűséget konfidenciaszintnek hívjuk. Egy tetszőleges, de széles körben használt konfidenciaszint a 95%, ami azt jelenti, hogy egy a húszhoz az esélye annak, hogy az intervallum nem tartalmazza a helyes paramétert. A bizonyítékokon alapuló orvoslás tanítása során szerzett tapasztalatok azonban azt mutatják, hogy a kérdést érdemes a matematikai megközelítés mellett a gyakorlat oldaláról is megvilágítani.

Az élő szervezetben végzett vizsgálatok soha nem ismételtetők meg teljes pontossággal. Az ugyanazokban a vizsgált személyekben ugyanazt a beavatkozást ugyanazzal a kontrolljárással összevető két vizsgálat eredményei is valamilyen mértékig különbözni fognak. Ha a vizsgálat végeredményét a kimeneteli mutató átlagértékével írjuk le, gyakorlatilag bizonyosak lehetünk abban, hogy a vizsgálat megismétlésekor nem ugyanazt az átlagértéket fogjuk észlelni. A 95%-os megbízhatósági tartomány meghatározza az egy adott vizsgálatban tapasztalt átlagérték körül az értékeknek azt a tartományát, amiben (csupán) egy a húszhoz az esélye annak, hogy a megismételt vizsgálat eredménye *nem* lesz benne (8-2. ábra).

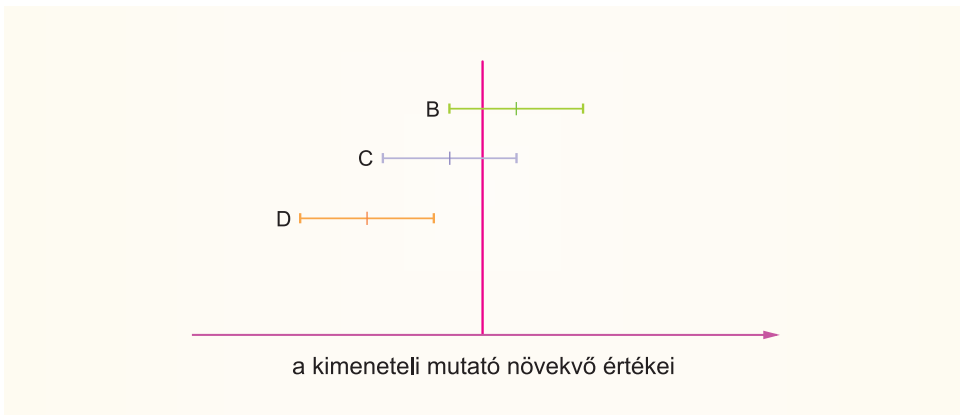
Tegyük fel, egy vérnyomáscsökkentő szer hatását tanulmányozó vizsgálat azt az eredményt adta, hogy a kezelt személyekben a szisztolés vérnyomás átlagértéke 20 Hgmm-rel csökkent, és a változás 95%-os megbízhatósági tartománya 10 Hgmm és 30 Hgmm közötti értéksávban volt. Ennek a vizsgálatnak az alapján azt mondhatjuk egy magas vérnyomással bajlódó betegnek, hogy a vizsgálatban használt gyógyszer alkalmazása esetén a betegekben a szisztolés vérnyomás általában 20 Hgmm-rel csökken, továbbá 95%-os valószínűséggel remélhető, hogy a szisztolés vérnyomás csökkenése az adott beteg esetében sem lesz kevesebb 10 Hgmm-nél, és nem lesz több 30 Hgmm-nél. A felvázolt példa jelzi a megbízhatósági tartomány használatában rejlő gyakorlati lehetőségeket. A megbízhatósági tartomány további nagy előnye, hogy az átlag és standard deviáció értékeiből egy egyszerű matematikai képlet segítségével kiszámítható, azaz az adat akkor is létrehozható, ha egy adott vizsgálat szerzői azt nem szerepeltették a vizsgálat eredményeinek a leírásában.

8-2. ábra. Az átlagérték és a megbízhatósági tartomány (konfidenciaintervallum) fogalmának grafikai megjelenítése



A rendszerezett áttekintő közlemény leglényegesebb eleme az ugyanarra a kimeneteli mutatóra vonatkozó egyedi eredmények összegzése. A 8-3. ábrán 4 hipotetikus vizsgálat egy folyamatos változóval jellemzett kimeneteli mutatójának (pl. a vérnyomás értékének alakulása a beavatkozás csoportjában a kontrollcsoporthoz viszonyítva) átlagértékeit és az átlagokhoz tartozó 95%-os megbízhatósági tartományokat tüntettük fel. A hatástalanság vonala a beavatkozás és a kontroll eljárás eredményének megegyező voltát jelöli (pl. azonos vérnyomásváltozás a vizsgálat mindkét ágán). Az A hipotetikus vizsgálatban az átlagérték is és a 95%-os konfidenciahatárok is a hatástalanság vonalának a növekvő értékek felőli oldalán helyezkedik el, azaz az A-vizsgálat az érték szignifikáns növekedését írta le. A B hipotetikus vizsgálat esetében az átlagérték a hatástalanság vonalának a növekvő, míg a C-vizsgálatban a csökkenő oldalán fekszik. A 95%-os megbízhatósági tartomány azonban mind a B-, mind pedig a C-vizsgálat esetében áthalad a hatástalanság vonalán. Tehát sem a B-, sem pedig a C-vizsgálat esetében nem lehet 95%-os valószínűséggel megjósolni, hogy a vizsgálat ismétlődésekor a kimeneteli mutató értéke a növekvő vagy a csökkenő oldalán lesz. Más szavakkal: a B- és a C-vizsgálat nem mutatott szignifikáns változást a kimeneteli mutató értékben. A D hipotetikus vizsgálatban az átlagérték is és a 95%-os konfidenciahatár is a hatástalanság vonalának a csökkenő értékek felőli oldalán helyezkedik el, azaz a D-vizsgálat az érték szignifikáns csökkenését írta le.

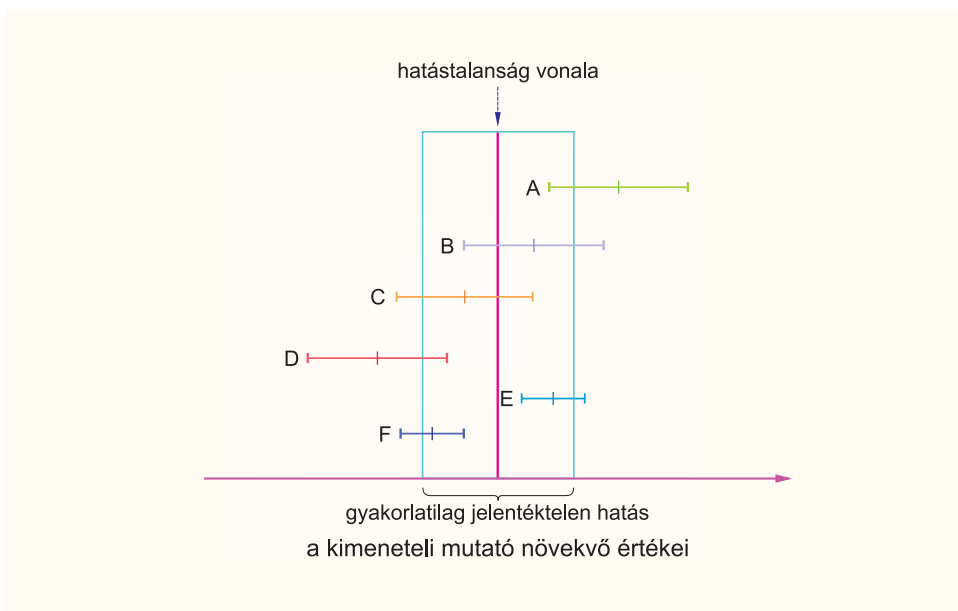
Hangsúlyozni kell, hogy a 8-3. ábra B- és C-vizsgálatai egyetlen korrekt értelmezése a „nincs kimutatott szignifikáns hatás” értékelés lehet. A B-vizsgálat esetében „nem szignifikáns növekedésről”, vagy a C-vizsgálat esetében „nem szignifikáns



8-3. ábra. Hipotetikus vizsgálatok eredményeinek grafikai megjelenítése. A hatástalanság vonala jelöli a kimeneteli mutató értékeinek skáláján az a helyet, ahol a beavatkozás és a kontroll eljárás pontosan ugyanazt az eredményt adja. Az A-, B-, C- és D-jelzésekkel jelölt vízszintes vonalak különböző vizsgálatok 95%-os megbízhatósági tartományát jelölik, melyeket középen elválaszt az átlagértéket jelölő kis függőleges vonalka. Az A-, B-, C- és D-jelölések értelmezését a szövegben adjuk meg

csökkenésről” beszélni inkorrekt megfogalmazás. Ugyanis, ha egy tudományos közlemény összeállítói matematikai statisztikai módszerek alkalmazása mellett döntöttek, akkor ez a döntésük azt is jelenti, hogy következetesen vállalják a matematikai statisztikai terminológia használatát. A „nem szignifikáns növekedés” korrekt megfogalmazásban nem más, mint a növekedés hiányának matematikai statisztikai módszerekkel történt alátámasztása. A B- és a C-vizsgálat eredményeinek a leírásakor formailag nem inkorrekt megfogalmazás növekedési vagy csökkenési „tendenciáról” vagy „trendről” beszélni, azonban ezeknek a fogalmaknak nincs a szignifikanciát vizsgáló matematikai tesztekhez köthető tartalma, értelmezésük esetleges. A szignifikáns változás hiányának „tendencia” vagy „trend” formájában történő megfogalmazása sok esetben egyenesen félrevezető lehet.

Az orvostudomány és az egészségtudomány területén végzett vizsgálatok eredményeinek természetesen nemcsak statisztikai, hanem gyakorlati (klinikai, epidemiológiai, stb.) értelmezése is van, egy adott kimeneteli mutatóra vonatkozóan általában megjelölhető a változásnak az a mértéke, amit már a gyakorlat szemszögéből is jelentősnek tarthatunk. A 8-4. ábrán kijelöltük a hatástalanság vonalának mindkét oldalán azt a tartományt, amiben a változást a gyakorlat szemszögéből

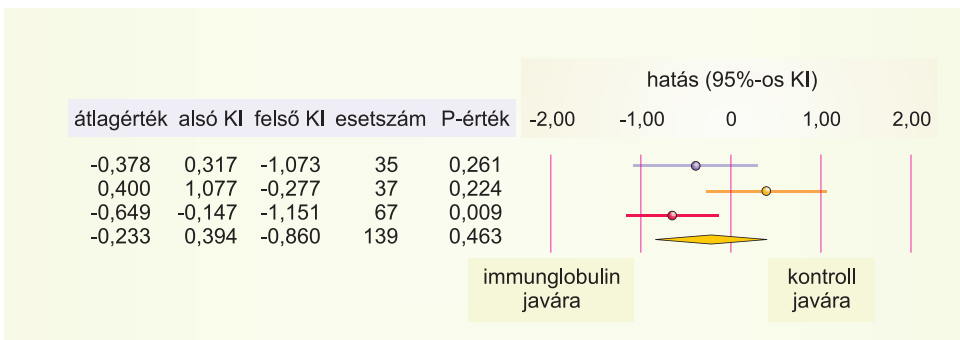


8-4. ábra. Hipotetikus vizsgálatok eredményeinek grafikai megjelenítése a gyakorlat szempontjából jelentéktelennek tekinthető tartomány megjelölésével (álló téglalap). A hatástalanság vonala jelöli a kimeneteli mutató értékeinek skáláján az a helyet, ahol a beavatkozás és a kontroll eljárás pontosan ugyanazt az eredményt adja. Az A-, B-, C-, D-, E- és F-jelzésekkel jelölt vízszintes vonalak különböző vizsgálatok 95%-os megbízhatósági tartományát jelölik, melyeket középen elválaszt az átlagértéket jelölő kis függőleges vonalka. Az A-, B-, C-, D-, E- és F-jelölések értelmezését a szövegben adjuk meg

nem tekintjük jelentősnek. A 8-3. ábrán már megjelenített A, B, C és D hipotetikus vizsgálatok eredményeinek értékelését a gyakorlatilag jelentéktelen hatástartományának a kijelölése nem változtatja. Az E és az F hipotetikus vizsgálatok eredményeire egyaránt igaz, hogy pusztán statisztikai megközelítésben szignifikánsak: az E-vizsgálat az átlagérték szignifikáns növekedését, míg az F-vizsgálat szignifikáns csökkenését mutatja. Mivel azonban mind az E, mind pedig az F-vizsgálat átlagértéke a gyakorlatilag jelentéktelennek tartható hatás tartományában van, ezért a 8-4. ábrán feltüntetett 6 hipotetikus vizsgálat eredményei közül csak az A- és a D-vizsgálatot tekinthetjük a gyakorlat szemszögéből is jelentősnek.

A „csak” statisztikailag szignifikáns eredmények a gyakorlatilag is szignifikáns eredményektől történő elkülönítése a rendszerezett áttekintő közlemények kritikus értékelésének egyik legnehezebb feladata. Az ebben a döntéshozatalban szinte elkerülhetetlen szubjektivitás zavaró hatása úgy mérsékelhető, ha még a rendszerezett áttekintő közlemény létrehozása előtt, ideálisan a közlemény módszertani kérdéseit rögzítő protokollban meghatározzák a szerzők, hogy a gyakorlat szemszögéből mit tekintenek szignifikáns eredménynek. Azt is hangsúlyozni kell, hogy míg egy statisztikailag szignifikáns eredményről kimondható, hogy gyakorlatilag jelentéktelen, addig a gondolatmenet fordítva nem alkalmazható, egy statisztikai teszt negatív eredményét nem lehet, mintegy a gyakorlat oldaláról felülírva, mégis szignifikáns eredményként értelmezni.

A rendszerezett áttekintő közleményekben a vizsgálatok eredményeit összefoglaló ábrák általában egy standard megjelenítési formát követnek. A 8-5. ábrán Nielsen és mtsai a *Journal of Critical Care* folyóiratban 2005-ben megjelent, rendszerezett áttekintő közleményének egyik ábráján szemléltetjük az ilyen típusú ábrák szokásos alkotóelemeit (azért ezt választva, mert erre az ábrára majd visszautalunk a tankönyv 11. fejezetében). Az ábra felső 3 sorában az immunglobulin-kezelés szeptikus betegek kórházi ápolásának tartamára gyakorolt hatásáról adatot szolgáltatató 3 randomizált, kontrollált vizsgálat eredményei jelennek meg részben grafikailag, rész-



8-5. ábra. Az immunglobulin-kezelés hatása a szeptikus betegek kórházi ápolásának tartamára Nielsen és mtsai a *Journal of Critical Care* folyóiratban 2005-ben megjelent rendszerezett áttekintő közleményének egyik ábráján alapján. Az ábra értelmezését a szövegben adjuk meg

ben pedig számadatokkal jellemzett módon. A grafika függőleges vonalai az ápolási napokat jelölik, melyekkel megrövidül, vagy éppen meghosszabbodik a kórházi kezelés az immunglobulin-terápia hatására. A vízszintes vonalak a 95%-os megbízhatósági tartományt jelölik, melyek közepén a kör szimbolizálja az átlagértéket. Az ábra bal oldalán az első számoszlop az átlagérték, a második az alsó konfidenciahatár, a harmadik pedig a felső konfidenciahatár értékének számszerű megjelenítése. A negyedik oszlopban a vizsgálatban résztvevők teljes száma (beavatkozás plusz kontroll eljárás), míg az ötödik oszlopban az alkalmazott statisztikai teszt P-értéke szerepel. A három vizsgálat közül a harmadik az ápolási idő szignifikáns megrövidülését mutatta, az első két vizsgálat nem igazolt szignifikáns hatást.

A 8-5. ábra negyedik sora a három egyedi vizsgálat eredményeinek összegzését jeleníti meg. Az összegzett átlagértéket és annak megbízhatósági tartományát általában fekvő rombusz formájában szokták megjeleníteni, aminek az angol neve alapján az ilyen grafikont „blobbogram”-nak nevezik (másik elnevezése a vízszintes vonalak keltette grafikai benyomáson alapuló „forest plot”). A 8-5. ábrán az összegző érték nem mutat szignifikáns változást, azaz a három randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeinek összegzése ebben az esetben mintegy „felülírja” a 3. sorban szereplő eredményt, ami önmagában szignifikáns hatásra utalna.

A rendszerezett áttekintő közlemény azonban nemcsak természetes egységekben (Hgmm, ápolási nap stb.) foglalhatja össze az eredményeket. Az olvasó gyors tájékoztatását sokszor jobban szolgálja a kimeneteli mutató megvalósulásának (a betegség gyógyulása vagy javulása a terápiás beavatkozások esetében, az egészségromlás megelőzése a preventív beavatkozások esetében) esélyarány (angolul: odds ratio) vagy kockázati arány (angolul: risk ratio) formájában történő összehasonlítása a vizsgálatok két ága között. Fogalmilag az esély a kimeneteli mutató két állapotának egymással történő összehasonlítása (matematikailag a/b), míg a kockázat valamilyik állapot összevetése az összes lehetőséggel (matematikailag $a/[a+b]$). Amennyiben viszonylag ritka eseményt vizsgálunk, akkor az esély és a kockázat közel van egymáshoz. Ha minden 100. beteg esetében következik be valamilyen esemény, akkor az esemény bekövetkezésének az esélye 0,0101 (1/99), míg a kockázata 0,01 (1/100). Azonban, ha viszonylag gyakori eseményeket írunk le, akkor az esély és a kockázat számértéke már lényegesen különbözhet: ha minden 5. beteg esetében következik be valamilyen esemény, akkor az esemény bekövetkezésének az esélye 0,25 (1/4), míg a kockázata 0,20 (1/5).

Az esélyekből vagy kockázatokból képzett hányadosok némileg tovább bonyolítják a kérdést. A 8-4. táblázatban három olyan hipotetikus vizsgálat eredményeiből számítottunk esélyarány és kockázati arány értékeket, melyekben a beavatkozás oldalán egy adott kimeneteli esemény feleakkora gyakorisággal következett be, mint a kontroll eljárás oldalán. Más szavakkal: az esemény relatív gyakorisága mindhárom vizsgálatban azonos volt a beavatkozás és a kontroll eljárás között. Ebből fakadóan a kockázati arány értékek mindhárom vizsgálat esetében azonosak. Az esélyarány értékek azonban igen jelentősen csökkennek az esemény gyakoriságának

8-4. TÁBLÁZAT

Az esélyarány és a kockázati arány kiszámítása különböző hipotetikus vizsgálatokban

	Az esemény gyakorisága 100-ból		
	Beavatkozás	Kontroll eljárás	Viszonyszám
1. vizsgálat:	1	2	
Esély	$1/99 = 1,01\%$	$2/98 = 2,04\%$	49,5%
Kockázat	$1/100 = 1\%$	$2/100 = 2,00\%$	50,0%
	Az esély-arány és a kockázati arány hányadosa		0,99
2. vizsgálat:	10	20	
Esély	$10/90 = 11,1\%$	$20/80 = 25\%$	44,4%
Kockázat	$10/100 = 10\%$	$20/100 = 20\%$	50,0%
	Az esély-arány és a kockázati arány hányadosa		0,88
3. vizsgálat:	30	60	
Esély	$30/70 = 42,9\%$	$60/40 = 150\%$	28,6%
Kockázat	$30/100 = 30\%$	$60/100 = 60\%$	50,0%
	Az esély-arány és a kockázati arány hányadosa		0,57

Az adatok értelmezését a szövegben adjuk meg.

mindkét csoportban arányos módon észlelhető növekedésével (8-4. táblázat). Ez a számokkal való játék arra hívja fel a figyelmet, hogy az esélyarány és a kockázati arány fogalmi egymással nem felcserélhetőek. A rendszerezett áttekintő közlemény kritikus értékelésekor ezt a szempontot is figyelembe kell venni.

8. Használhatók-e az eredmények a helyi egészségügyi ellátó rendszerben?

A rendszerezett áttekintő közlemények eredményeinek a helyi egészségügyi ellátó rendszerben való alkalmazhatóságát ugyanolyan szempontok alapján lehet megítélni, mint amilyen szempontokat tankönyvünk a randomizált, kontrollált vizsgálatokat tárgyaló közlemények kritikus értékelésével foglalkozó 6. fejezetének 9. alpontja alatt tárgyalt. Meg kell ítélnünk, hogy a rendszerezett áttekintő közleményben összefoglalt randomizált kontrollált vizsgálatokban a vizsgált személyek, a vizsgálatot végzők és a vizsgálat a legtágabb értelemben vett társadalmi környezetében miben hasonlított és miben különbözött saját betegeinktől, egészségügyi ellátórend-

szerünktől és társadalmunktól. Az a körülmény azonban, hogy a rendszerezett áttekintő közleményben tárgyalt randomizált, kontrollált vizsgálatok általában más-más helyen készültek, inkább megkönnyíti, mintsem megnehezíti a kritikus értékelésnek ezt a lépését. Okkal remélhető ugyanis, hogy a nagyobb számú vizsgálat eredményeinek összegzése egyben az egyes vizsgálatok közötti különbségek befolyásoló hatásának a mérséklődését is jelenti.

9. Minden klinikailag fontos kimeneteli mutatót megvizsgáltak-e?

Természetesen minden rendszerezett áttekintő közleménnyel kapcsolatban felvethető az a kritikai észrevétel, hogy további másodlagos kimeneteli mutatók azonosítása és összegzése újabb hasznos információkkal szolgálhatott volna. A 6-4. táblázatban a randomizált, kontrollált vizsgálatokat leíró tanulmányok kritikus értékelésével kapcsolatosan megfogalmazott szempontok a rendszerezett áttekintő közlemények értékelésekor is jól alkalmazhatóak. A rendszerezett áttekintő tanulmányok esetében azonban még nagyobb figyelmet kell fordítani arra a körülményre, hogy a tanulmányba bevont közlemények kiválasztása és minőségének a megítélése az elsődleges kimeneteli mutató alapján történt. Bár elképzelhető, hogy az összegyűjtött adatforrások más kimeneteli mutatóra vonatkozóan is összegezhető információt szolgáltatnak, azonban a további kimenetekre vonatkozóan összegzett adatoknak a megbízhatósága sokszor megkérdőjelezhető. Különösen kockázatos lehet az a megközelítés, amikor a rendszerezett áttekintő közlemény szerzői az adatforrásaikban megtalálható összes adatból megkísérelnek összegző mutatókat készíteni. Ha a rendszerezett áttekintő közlemény kritikus értékelésekor egyre csökkenő számú közlemény adataira támaszkodva készítetett újabb és újabb összegző ábrákat vagy táblázatokat látunk, általában okkal merülhet fel a sokadik kimeneteli mutatóra vonatkozó megbízhatósági aggály.

10. A gyakorlat szemszögéből is számottevő kedvező eredmények kellő mértékben ellensúlyozzák-e a vizsgált eljárással járó költségeket és esetleges kockázatokat

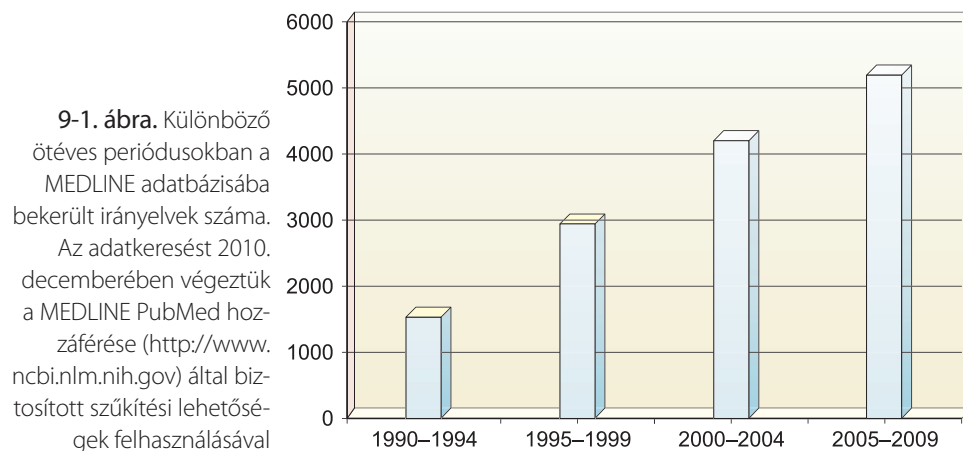
Egy rendszerezett áttekintő közlemény kritikus értékelésének a záró lépése a tárgyalt beavatkozástól remélt egészségnyereség és a potenciális kockázatok és költségek összetétele. A kritikus értékelése ideális esetben olyan megállapítással zárul, ami az egészségügy mindennapi gyakorlatának nyelvén jellemzi a tárgyalt beavatkozás kontrolllejárással szembeni előnyeit és hátrányait.

Bizonyítékokon alapuló irányelvek

Az *irányelvek* szűkebb értelemben az orvostudomány, tágabb értelemben az egészségügy kérdéseivel foglalkozó *ajánlások*. A nagy gyakorlati jelentőségű egészségügyi kérdésekben előbb-utóbb felmerül a követendő eljárásrend irányelv formájában történő összefoglalásának az igénye. Ezért érthető, hogy az irányelvek egyre nagyobb helyet követelnek maguknak az orvostudomány és az egészségügy folyóirataiban is. Az elmúlt 20 év egymást követő öt éves periódusaiban a PubMed adatbázisába bekerült irányelvek száma egyenletesen növekedve csaknem megötszöröződött (9-1. ábra). Napjainkra az irányelvek a mindennapi orvosi tevékenység nélkülözhetetlen dokumentumaivá váltak. A rendelkezésre álló irányelvek a bizonyítékokon alapuló orvoslás szemszögéből megítélhető minősége azonban széles határok között változik.

Magyarországon a közelmúltban, az akkori Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztériumnak nevezett államigazgatási egység által koordinált munkacsoport *Szakmai irányelv a bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek fejlesztéséhez* címmel létrehozott egy, az irányelvek kidolgozásának és minőségbiztosításának a kérdéskörét áttekintő szakmai irányelvet. Tankönyvünkben ennek a módszertani irányelvnek az alapján foglaljuk össze a bizonyítékokon alapuló irányelvek jellegzetes sajátosságait.

A szakmai irányelvek lehetnek egy *ad hoc* testület által kidolgozott olyan ajánlások, melyek egyáltalán nem tartalmazzák az ajánlás alapjául szolgáló adatforrások keresésének és értékelésének a módszertani leírását. Az ilyen módon mások által nem ellenőrizhető háttérű ajánlások az elbeszélő jellegű, nem rendszerezett áttekin-



tő közleményhez hasonlíthatóak: a gyakorlat szemszögéből értékes és megalapozott megállapításokat tartalmazhatnak ugyan, de az olvasó nem bizonyosodhat meg a megállapítások megalapozottságáról. Az irányelvben rögzített eljárásrend elfogadása ebben az esetben tehát szinte „hit kérdése”, igen jelentős mértékben függ az *ad hoc* testület tagjainak szakmai és társadalmi pozíciójától és tekintélyétől. Az ilyen „tekintélyelvű” irányelv elfogadottságát növelheti ugyan, ha az ajánlást kialakító testületet előre rögzített szempontok alapján alakítja ki, és a testület valamiféle írott protokollt is használ az álláspontja kialakításához, de nem helyettesítheti az irányelv alapjául szolgáló adatforrások kritikus megítélését.

A *bizonyítékokon alapuló irányelvek* a releváns adatforrások rendszerezett összegyűjtésével, kritikus értékelésével és a bizonyítékok rangsorolásával kifejlesztett olyan javaslatok, melyekben az ajánlások és az azokat alátámasztó tudományos bizonyítékok között egyértelmű kapcsolat van. A bizonyítékokon alapuló irányelvek gyakorlati alkalmazhatóságát növelő tényező, ha nemcsak egy adott beavatkozás kimeneteli mutatóira vonatkozóan szolgáltat információt, hanem figyelembe veszi a tervezett beavatkozás legszélesebben értelmezhető társadalmi beágyazottságát is. Így a beavatkozástól remélhető egészségnyereség megítélésénél tekintettel van az egyéni értékválasztásokra és a társadalom által elfogadható költség/eredmény hányadosra is. Összefoglalóan elmondható, hogy a jó minőségű, bizonyítékokon alapuló irányelv az elérhető legmagasabb szintű adatokkal alátámasztott, szisztematikusan kifejlesztett ajánlások olyan leírása, mely egyaránt figyelembe veszi a beavatkozás kimenetelére, eredményességére és költségeire vonatkozó szempontokat.

A bizonyítékokon alapuló irányelvek létrehozásának az első lépése az *irányelv kérdésfelvetésének a megválasztása*. Ebben az esetben is célszerű a „PICO-modell”-nek megfelelő kérdésfelvetésre törekedni, azonban az irányelv gyakorlati jellegéből fakadóan általában szélesebb körű meghatározásokat kell alkalmazni, mint egy randomizált, kontrollált vizsgálat esetében. Az érintett személyek csoportja sok esetben egy adott kórképben szenvedő betegek vagy egy adott egészségkárosodás veszélyével szembenéző egyének teljes köre. A beavatkozás sokszor nem egyetlen eljárás kivitelezése, hanem az adott diagnosztikai vagy terápiás cél elérése érdekében alkalmazandó eljárások egymásutánisága. A beavatkozás hatásosságának a megítélése sokszor nem egy jól definiált kontroll-eljárással való összevetésben történik, hanem inkább a „szokásosan” alkalmazott gyakorlat jelent viszonyítási alapot. Végül a beavatkozás figyelembe veendő következményeinek a köre is általában sokkal szélesebb egy irányelvben, mint egy konkrét vizsgálatot tárgyaló tanulmányban.

A bizonyítékokon alapuló irányelv abban a vonatkozásban is különbözik a közleményektől és tanulmányoktól, hogy az irányelv az egészségügyi szolgáltatók egy meghatározott köre számára készül. Célszerűen nemcsak személyükben kell meghatározni az irányelvben érintetteket (pl. orvosok és ápolók vagy laboratóriumi szakemberek), hanem definiálni kell az egészségügyi szolgáltatásnak az irányelv

által szabályozni kívánt szintjét is (pl. fekvőbeteg-intézeti ellátás vagy alapellátás). Az irányelv elkészítését is, de a gyakorlatba történő átültetését is nagyban megkönnyíti, ha világosan megfogalmazódik az irányelv elkészítésének az indoka (pl. egy adott kórkép kezelésének nem kielégítő eredményei vagy éppen társadalmilag nem fedezhető költségei). Az irányelvkészítés okainak felvázolásához logikusan hozzátartozik az irányelv gyakorlati alkalmazása útján elérni kívánt cél kitűzése is (pl. az adott kórkép halálzásának a csökkentése, a költségek forrásainak objektívebb allokációja).

Az irányelv létrehozásának a legmunkaigényesebb része az irányelv szakmai alapjául szolgáló *adatforrások összegyűjtése és kritikus megítélése*. Az irányelvek elsősorban (de nem kizárólagosan!) klinikai vizsgálatok tudományos folyóiratokban közölt eredményeire támaszkodnak. A különböző típusú klinikai vizsgálatokban létrejövő *bizonyítékok ereje* hierarchikus sorba rendezhető, amit grafikai formában általában a bizonyítékok piramisaként jelenítenek meg (9-2. ábra). A hierarchia legalsóbb szintjén a személyes vélemények és bizottsági állásfoglalások helyezkednek el, hiszen ezek háttérben nem feltétlenül áll tudományos igényű megfigyelés. Az esetleírások, esetsorozatok, nem kontrollált klinikai vizsgálatok, esetkontroll-vizsgálatok és a kohorszvizsgálatok már erősebb bizonyítékokat szolgáltathatnak, azonban ok-okozati összefüggések megerősítésére nem alkalmasak. A diagnosztikai vagy terápiás beavatkozások hatásosságának megbízható megítélését a randomizált, kontrollált vizsgálatok szolgáltathatják. A bizonyítékok hierarchiájának a csúcán a több randomizált, kontrollált vizsgálat adatait összegző rendszerezett áttekintő közlemények állnak (9-2. ábra).



9-2. ábra. A bizonyítékok erejének piramis formájú hierarchikus megjelenítése

A bizonyítékok erejének grafikai megjelenítése azonban inkább csak demonstrációs célokat szolgál, a bizonyítékokon alapuló irányelvek létrehozásának alapvető eleme a bizonyítékok erejének számszerűsített kritériumokba sorolása. A 9-2. ábra kategóriáinak a pontosításaként a 9-1. táblázatban részletesen ismertetjük a bizonyítékok szintjeinek fokozati besorolására szolgáló skálát. A bizonyítékokon alapuló irányelv kimunkálása során minden egyes adatforráshoz hozzá kell rendelni a bizonyítékok szintjét leíró számszerű mutatót, amit célszerűen az irányelv irodalomjegyzékének kell kiegészítő adatként tartalmaznia.

A bizonyítékok erejének azonban nemcsak formai, hanem tartalmi meghatározottsága is van. A bizonyítékok szintjeinek formai elemek alapján történő besorolásra ugyanis csupán annak a vizsgálat típusnak a sajátosságai alapján történik, amiből a bizonyítékok származnak. Más szavakkal: a bizonyítékok szintjének a megadása még csak az adott vizsgálati formában rejlő lehetőség formai oldalát jelöli

9-1. táblázat

A bizonyítékok szintjeinek fokozati besorolása

Fokozat	Meghatározás
1 ⁺⁺	Az eredmények olyan magas minőségű szisztematikus áttekintő közleményből vagy több randomizált, kontrollált vizsgálatból származnak, melyekben nagyon alacsony a szisztematikus torzítás lehetősége
1 ⁺	Az eredmények olyan jól kivitelezett szisztematikus áttekintő közleményből vagy több randomizált, kontrollált vizsgálatból származnak, melyekben alacsony a szisztematikus torzítás lehetősége
1 ⁻	Az eredmények olyan magas minőségű szisztematikus áttekintő közleményből vagy több randomizált, kontrollált, vizsgálatból származnak, melyekben nagy a szisztematikus hiba lehetősége
2 ⁺⁺	Az eredmények jó minőségű kohorsz- vagy esetkontroll-vizsgálatok szisztematikus áttekintéséből vagy olyan jó minőségű kohorsz- vagy esetkontroll-vizsgálatokból származnak, melyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba és a zavaró hatások esélye, továbbá a bizonyítékok és következtetések közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsége nagy.
2 ⁺	Az eredmények jól kivitelezett kohorsz- vagy esetkontroll-vizsgálatokból származnak, melyekben alacsony a szisztematikus hiba és zavaró hatások esélye, és a bizonyítékok és következtetések közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsége közepes
2 ⁻	Az eredmények olyan kohorsz- és esetkontroll-vizsgálatokból származnak, melyekben nagy a szisztematikus hiba és zavaró hatások esélye, és a bizonyítékok és következtetések közötti kapcsolat nagy valószínűséggel nem okozati jellegű.
3	Az eredmények vizsgálati elrendezés nélküli megfigyelésből származnak (pl. esettanulmányok, esetsorozatok)
4	Az eredmények szakmai véleményen (szakmai kollégium, kutatócsoport, szakértő) alapulnak

Az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium (2004) dokumentuma alapján, módosítva.

meg. A tankönyv korábbi fejezeteiben láttuk, hogy randomizált, kontrollált vizsgálatot leíró közlemény vagy éppen rendszerezett áttekintő tanulmány is lehet rossz minőségű. A bizonyítékok szintjeinek a meghatározását az adatforrás tartalmi elemei vizsgálatának kell követnie, ami voltaképpen nem más, mint a kritikus értékelés az adott vizsgálat típusra vonatkozó elveinek a következetes alkalmazása.

Adatforrásról adatforrásra haladva meg kell ítélni az egyes vizsgálatokban leírt hatások nagyságát. Tisztázni kell továbbá a hatások megadásának a pontosságát, ami a gyakorlatban legtöbbször egyben a hatás egy következő alkalmazáskor való reprodukálhatóságát is megmutatja. Itt kell választ adni arra a kérdésre, hogy a statisztikailag szignifikáns hatás a klinikai megítélés szemszögéből is jelentősnek tekinthető-e. Megválaszolandó kérdés továbbá, hogy az egyes bizonyítékok ugyanabba az irányba mutatnak-e, egybehangzónak tekinthetők, avagy ellentmondásos eredményre utalnak.

Az egyes bizonyítékok szintje, a bizonyítékok mennyisége és a bizonyítékoknak az adott összefüggésben való alkalmazhatósága határozza meg a bizonyítékokon alapuló irányelv megalapozottságát, vagy más megfogalmazással *az ajánlás szintjét*. A napjainkban általánosan elfogadott besorolás szerint az ajánlások 4 kategóriáját különböztetjük meg a legmagasabb szintűnek tekintett „A” besorolástól a legalacsonyabb szintűnek tartott „D” besorolásig. A 9-2. táblázatban pontosan meghatároztuk az ajánlások 4 fokozatú skálán történő besorolásának a kritériumait.

9-2. táblázat

A bizonyítékokon alapuló ajánlások (irányelvek) szintjei

Szint	Meghatározás
„A” szintű ajánlás	Az ajánlások legalább egy 1 ⁺⁺ fokozatú bizonyítéknak számító rendszerezett irodalmi áttekintésen alapulnak, és az egészségügyi ellátás adott helyzetére jól adaptálhatók; vagy legalább 1 ⁺ szintű bizonyítéknak számító, jól adaptálható, és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak.
„B” szintű ajánlás	Az ajánlások legalább 2 ⁺⁺ szintű bizonyítéknak számító, az egészségügyi ellátás adott helyzetére jól adaptálható és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak; vagy 1 ⁺⁺ és 1 ⁺ szintű, de az egészségügyi ellátás adott helyzetére csak fenntartásokkal alkalmazható bizonyítékokon alapulnak.
„C” szintű ajánlás	Az ajánlások legalább 2 ⁺ szintű bizonyítéknak számító, az egészségügyi ellátás adott helyzetére jól adaptálható és egyértelműen hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak; vagy 2 ⁺⁺ szintű, de az egészségügyi ellátás adott helyzetére csak fenntartásokkal alkalmazható bizonyítékokon alapulnak.
„D” szintű ajánlás	Az ajánlások 3-4 szintű bizonyítékon; vagy 2 ⁺ szintű, de az egészségügyi ellátás adott helyzetére csak fenntartásokkal alkalmazható bizonyítékokon alapulnak.

Az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium [2004] dokumentuma alapján, módosítva.

Az ajánlások szintje természetesen szoros összefüggésben áll az ajánlások kidolgozásakor rendelkezésre álló bizonyítékok erejével. Szegényes adatforrások alacsony szintű bizonyítékai alapján nyilvánvalóan nem lehet magas szintű ajánlásokat megfogalmazni (9-2. táblázat). Ugyanakkor a rendelkezésre álló bizonyítékok magas szintje még nem biztosítja automatikusan az ajánlás magas szintjét.

Hiába áll rendelkezésre akár több I⁺⁺ fokozatú bizonyítéknak számító rendszerezett irodalmi áttekintés, ha a bizonyítékok az egészségügyi ellátás adott helyzetére nem megfelelően adaptálhatók. Miként a randomizált, kontrollált vizsgálatokat leíró tanulmányok és a rendszerezett áttekintő közlemények kritikus értékelésének, úgy a bizonyítékokon alapuló irányelvek összeállításának is alapvető kérdése, hogy általánosítható-e az adatforrásokban fellelt eredmények a saját egészségügyi szolgáltatásunkra. A 6-8. ábrán szemléltetett összefüggések alapján meg kell ítélnünk, hogy az irányelv alapjául szolgáló vizsgálatokban a vizsgált személyek, a vizsgálatot végzők és a vizsgálat legtágabb értelemben vett társadalmi környezete mennyiben hasonlított és mennyiben különbözött saját betegeinktől, egészségügyi ellátórendszerünkötől és társadalmunktól. A szóba jövő különbségekre a tankönyv 6. fejezetének 9. alfejezetében szolgáltatunk konkrét példákat. Általánosságban elmondható, hogy a bizonyítékokon alapuló irányelvnek a randomizált, kontrollált vizsgálaténál jóval összetettebb megközelítési módja miatt az adaptálhatóság kérdésének a megítélése is nagyobb figyelmet követel.

Éppen az adaptálhatóság problémája jelenti a más országokban elkészített irányelvek helyi alkalmazásának legnagyobb nehézségét. A mégoly gondosan, a bizonyítékokon alapuló irányelvek fejlesztésének minden követelményét szem előtt tartva kialakított nemzetközi irányelvek is csak a helyi feltételek figyelembe vételével alkalmazhatóak. Az *irányelv kritikus értékelésének* meg kell előznie a helyi nyelvre történő fordítását és az irányelv helyi ajánlásként való alkalmazását.

A bizonyítékokon alapuló irányelvek kritikus értékelése

A jó minőségű bizonyítékokon alapuló irányelvnek számos követelménynek meg kell felelnie (10-1. táblázat). A legalapvetőbb követelmény az *irányelv témakörében érintettek teljes körű bevonása* az irányelv elkészítésének a folyamatába. Minden, az adott tevékenységhez kötődő szakma képviselőjének részt kell vennie az irányelv kidolgozásában, természetesen ide értve nemcsak az orvosokat, hanem az ápolókat és más egészségügyi dolgozókat is. Az érintett egészségügyi szolgáltatók bevonását célszerű kiegészíteni a betegek bevonásával is, amit a legtöbb súlyos betegség esetében gyakorlatilag is megkönnyít az a körülmény, hogy ezekhez a kórképekhez kapcsolódóan általában működnek a betegeket összefogó különböző társadalmi szervezetek.

Az irányelvnek természetesen *megbízhatónak kell lennie*, azaz a lehető legmagasabb szintű bizonyítékokon kell alapulnia, ideális esetben meg kell felelnie az A-szintű irányelv kritériumainak (9-2. táblázat). A bizonyítékokon alapuló irányelv *jól dokumentált*, azaz nyomon követhető az irányelv kidolgozásának minden lépése. A megfelelő dokumentáció egyben azt is jelenti, hogy az irányelv létrehozásának folyamata *reprodukálható*, vagyis egy másik alkotógárda az adott kérdéskörben nagyon hasonló bizonyítékokat találna, és szinte azonos következtetéseket vonna le. Az irányelvnek *érthetőnek kell lennie*, azaz az irányelvnek a gyakorlatba történő átültetésében résztvevő minden szereplő számára világosan meg kell határoznia a követendő eljárást.

Az érthetőség alapfeltétele a gyakorlatban történő *alkalmazhatóságnak* is. Az alkalmazhatóság megítélése azonban nem lehet általános érvényű, hanem figyelembe kell vennie a tervezett alkalmazás helyének az adottságait is. Az irányelv alkalmazása előtt meg kell győződni arról, hogy az adott beavatkozással kezelni kívánt betegek sajátosságai (életmódjuk, értékrendjük, közreműködési készségük stb.) lehe-

10-1. táblázat

A jó minőségű szakmai irányelv alapvető ismertetőjegyei

Minden érintett bevonása
Megbízhatóság
Dokumentáltság
Reprodukálhatóság
Érthetőség
Gyakorlati alkalmazhatóság
Rendszeres frissítés

Az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium (2004) dokumentuma alapján, módosítva.

többé teszik-e a tervezett beavatkozásnak az irányelvben rögzített módon történő kivitelezését. Ugyancsak meg kell győződni arról, hogy az egészségügyi szolgáltatók képzettsége, felszereltsége, tevékenységük külső társadalmi környezete megfelel-e az irányelvben rögzített standardoknak.

Még látszólagos jó megegyezés esetén is célszerű az irányelvet egyfajta próbaalkalmazásnak alávetni, azaz a betegek széles körében történő bevezetést egy szűkebb körű kipróbálással kezdeni. Az alkalmazhatóság gyakorlati követelményének való megfelelést természetesen nemcsak az irányelv bevezetésének az időszakában kell ellenőrizni, hanem folyamatosan nyomon kell követni az alkalmazás minőségét. Ennek az ellenőrzésnek formális módja a különböző szintű auditok rendszeres megvalósítása. A rendszeres ellenőrzések során általában különböző módosítások igénye merül fel, melyeket az irányelv rendszeres frissítésekor lehet a dokumentumokba beépíteni.

A jó minőségű szakmai irányelvek a 10-1. táblázatban összefoglalt ismertetőjegyei jól felhasználhatóak egy ajánlás minőségének gyors megítéléséhez, azonban nem nyújtanak elegendő támpontot az adott irányelvnek a gyakorlatban történő alkalmazhatósága kérdésének az eldöntéséhez. A gyakorlat igényének megfelelően, az irányelvek kritikus értékelésére is kialakultak a randomizált, kontrollált vizsgálatokat leíró közlemények és rendszerezett áttekintő tanulmányok értékelésénél használthoz hasonló, részletesen kidolgozott kérdőívek. Az angol nyelvterületen az AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation), míg a német nyelvterületen a DELBI (Deutsche Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung) kérdőívek használata terjedt el. Magyarországon a TUDOR-hálózat az Egészségügyi Minisztérium Protokoll Fejlesztési Projektje keretében, az AGREE és a DELBI kérdőívek alapján saját értékelési sémát alakított ki az irányelveknek a bizonyítékokon alapuló orvoslás szempontrendszer alapján történő kritikus értékelésére (10-2. táblázat).

A kérdőív 6, egymástól részben független területen, összesen 20 szempont alapján értékeli az irányelveket. Az első értékelési terület *az ajánlás témaköre és célja* meghatározásának a minőségét vizsgálja. A cél és a témakör pontos behatárolása mellett az irányelvnek világosan meg kell határoznia nemcsak az eljárásnak kitettek körét, hanem az egészségügynek azokat a szereplőit is, akik az irányelvben leírtak szerint fognak tevékenykedni. A célcsoportok pontatlan meghatározása nemcsak a gyakorlati alkalmazásakor jelenthet nehézséget, de akár önmagában is megkérdőjelezheti az irányelv alkalmazása eredményességének a későbbi megítélését is.

A bizonyítékokon alapuló irányelv kritikus értékelésének sok gondot okozó területe *az érintetteknek az ajánlások fejlesztésébe történő bevonásának* a megítélése. Az egészségügyi szolgáltatást nyújtók közül az irányelvben érintettek véleményének kikérése és az ajánlásokba történő beépítése viszonylag könnyen biztosítható. Az ellátottak szempontjainak a figyelembevétele azonban már nehézségeket okozhat, különösen akkor, ha az adott betegségben szenvedőknek nincs olyan klubja, betegközössége, vagy más olyan jól azonosítható csoportja, ami az ellátottak képviselője-

ként megszólítható lenne. Ugyancsak nehézséget jelenthet az egészségügyi ellátáshoz nélkülözhetetlen, de formálisan az egészségügy rendszerén kívül, vagy annak

10-2. táblázat

A bizonyítékokon alapuló ajánlások (irányelvek) kritikus értékelésének szempontsora

A. Az ajánlás témaköre, célja

1. Az ajánlás célját világosan meghatározták
2. Az ajánlás által tárgyalt klinikai problémakört pontosan meghatározták
3. Az ajánlás által érintett klinikai célcsoportokat (ellátottak és ellátók) pontosan meghatározták

B. Az érintettek bevonása az ajánlások fejlesztésébe

4. Az ajánlást fejlesztő csoport munkájába az érintett szakterületek, ellátási szintek képviselőit bevonták
5. Az ajánlás fejlesztésében az ellátottak szempontjait is figyelembe vették
6. Ha az ellátásban alapvetően érintett más, az egészségügyi ellátáson kívüli szakterület is (pl. szociális ellátás, oktatás), képviselőik véleményét kikérték

C. Az ajánlás fejlesztésének folyamata

7. Szisztematikus módszereket alkalmaztak az adaptálandó irányelv(ek), illetve egyéb bizonyítékok felkutatására
8. Szisztematikus módszereket alkalmaztak az adaptálandó irányelv(ek), egyes ajánlások, illetve egyéb bizonyítékok kiválasztására
9. Az ajánlások kialakításakor a bizonyítékokon alapuló orvoslás elvei szerint jártak el
10. Az ajánlást megjelenése előtt független szakértői csoport véleményezte
11. Az ajánlás érvényességét, frissítésének módját megadják

D. Világos megfogalmazás, áttekinthető dokumentáció

12. Az ajánlások specifikusak és egyértelműek
13. Az ellátás során felmerülő döntéshelyzeteket egyértelműen jelenítették meg
14. A legfontosabb ajánlások könnyen azonosíthatóak.
15. Az ajánlás szerkezete a használhatóságot támogatja
16. Az ajánlás szerkezete megfelel az egészségügyet irányítók (pl. szakhatóságok, biztosítók) által kiadott formai követelményeknek

E. Gyakorlati alkalmazhatóság

17. Az ajánlás a bevezetését támogató eszközöket tartalmaz
18. Az ajánlások megvalósításához szükséges szervezeti feltételeket meghatározták
19. A felülvizsgálathoz illetve auditáláshoz szükséges szempontokat megadták

F. Kiadói függetlenség

20. A fejlesztés során igénybe vett külső támogatás, szponzor függetlenségéről és elfogultatlanságáról nyilatkoznak

A dokumentum készítésének idején Egészségügyi Minisztérium néven működő államigazgatási egység Protokoll Fejlesztési Projektje keretében kialakított értékelő szempontsor az Egészségügyi Minisztérium és a TUDOR-hálózat szellemi terméke

határterületein tevékenykedő szakemberek (szociális munkás, otthoni segítő szolgálat stb.) szempontjainak az irányelvben történő megjelenítésének a megítélése.

Az ajánlás fejlesztése minőségének a megítélése első lépéseiben nem különbözik a bizonyítékokon alapuló orvoslás elveinek a rendszerezett áttekintő közlemények összeállításában történő érvényesülésének az ellenőrzésétől. Az irányelvek minőségbiztosításának azonban az is fontos szempontja, hogy az ajánlást független szakértői csoportnak véleményeznie kell. Ez a lépés a gyakorlatban sokszor elmarad, pedig az irányelvek többsége általában több orvosi szakterületet is érint, ami megkönnyíti az irányelv elkészítésében részt nem vevő, független szakértők kiválasztását. Az ajánlás érvényességi határidejének és a frissítés módjának a megadása biztosíthatja az irányelv elavulása megakadályozásának a formai oldalát. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a bizonyítékokon alapuló irányelv 3, vagy legkésőbb 5 éven belül esedékes frissítésekor nem elegendő a korábban elfogadottakra történő ismételt „rábólintás”, hanem az irányelv adatforrásainak összeállításától eltelt időre vonatkozóan újra el kell végezni az adatok rendszerezett keresését is.

A világos megfogalmazás és az áttekinthető dokumentáció az irányelvek esetében azért is alapkövetelmény, mert az irányelv a gyakorlati szerepén túlmutatóan adott esetben jogi dokumentummá is válhat. Az irányelv ugyanis írott formában megtestesíti a „legnagyobb gondosság” mellett elvárható szakmai eljárási gyakorlatot egy adott körkép ellátásában. Ezért is külön értékelési szempont, hogy az irányelv a szigorú értelemben vett szakmai elvárások mellett vajon megfelel-e az egészségügyi ellátórendszer helyi szabályozásának. A helyi környezet esetleges módosító hatásai teszik szükségessé a nemzetközileg elfogadott, a szűkebb szakmai szempontok szerint nagy valószínűséggel helytálló irányelvek újabb kritikus értékelését a helyi gyakorlatba történő adaptálásukat megelőzően.

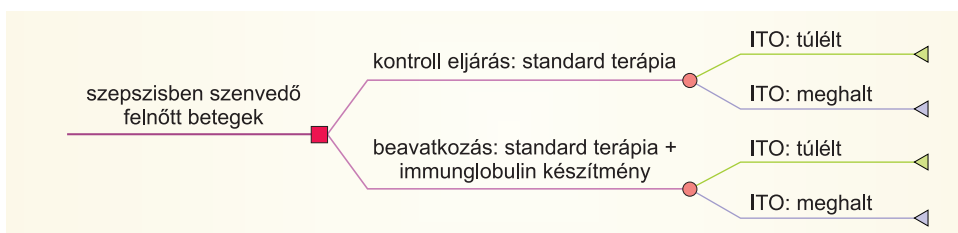
Az irányelv a *betegellátásnak vagy az egészségkárosodás megelőzésének a gyakorlatát* szolgálja, ezért a gyakorlati alkalmazhatóság fontos eleme a kritikus értékelésnek. A gyakorlati alkalmazhatóságot nagyban segítheti, ha az irányelv a követendő eljárásra vonatkozó algoritmusokat és ellenőrzési listákat is tartalmaz. Végül az irányelv kritikus értékeléséhez hozzátartozik a *szerzői (kiadói) függetlenség* megítélése. Az irányelv ugyanis általában anyagi következményekkel járó döntéshozatalok alapja is, ezért mindent el kell követni annak érdekében, hogy az irányelv ne torzulhasson az egészségügy valamelyik szereplője érdekeinek érvényre juttatásával. Sem az egészségügyi szolgáltatást nyújtók esetleges promóciós szempontjainak, sem pedig a finanszírozók esetleges restriktív elképzeléseinek nincs helyük egy bizonyítékokon alapuló irányelvben.

Gazdasági számítások a bizonyítékokon alapuló orvoslás talaján

A bizonyítékokon alapuló orvoslás önálló alfejezete az egészségügyben alkalmazott technológiáknak a szoros értelemben vett orvostudományi mellett gazdasági, szociológiai és etikai szempontokat is érvényesítő, komplex elemzése. Az angol kifejezéssel Health Technology Assessment (HTA) néven ismertté vált eljárásmodnrnak önálló nemzetközi szervezetei is vannak (pl. Health Technology Assessment International, webhely: <http://www.htai.org>), melyek rendszeres szerveznek kongresszusokat és egyéb tudományos rendezvényeket a témakörben. Összetettsége és a közgazdaságtan fogalmi rendszerének kiterjedt alkalmazása miatt a HTA áttekintése meghaladja jelen tankönyv célkitűzéseit. Egy konkrét egészségügyi gazdasági számítás példaként való bemutatásával azonban illusztrálni szeretnénk a HTA-módszerek az alkalmazásában rejlő lehetőségeket.

A példában egy speciális, IgM-et is tartalmazó immunglobulin-készítmény a szepszis és a széptikus sokk kezelésében betöltött szerepét elemezték a bizonyítékokon alapuló orvoslás alapelveire támaszkodva. A *Journal of Critical Care* folyóirat 2005. szeptemberi számában Neilson és mtsai tollából megjelent közlemény arra a konkrét kérdésre kereste a választ, hogy milyen költséggel menthető meg egy széptikus shockban szenvedő beteg élete az immunglobulin-kezelés alkalmazásával.

A szerzők mindenekelőtt a PICO-modellnek megfelelően pontosan megfogalmazták kérdésfelvetésüket. A vizsgált személyek súlyos szepszisben szenvedő betegek voltak. Mivel a beavatkozás a szervezet védekezőképességének az erősítése volt immunglobulin-kezelés útján, ezért az immunháztartás tekintetében speciális helyzetben lévő újszülötteket és a daganatos betegségben szenvedő felnőtteket kizárták az értékelésből. A kontroll eljárás a szepszis hagyományos, immunglobulin-készítmény adását nem tartalmazó kezelése volt. A megítélés elsődleges kimeneteli mutatója az Intenzív Terápiás Osztályon (ITO) bekövetkező halál, vagy az ITO túlélőként való elhagyása volt (11-1. ábra). Másodlagos kimeneteli mutatóként a kórházi ápolás időtartamát választották.



11-1. ábra. Az elsődleges kimeneteli mutató meghatározása Neilson és mtsai a *Journal of Critical Care* 2005. szeptemberi számában megjelent, IgM-et tartalmazó immunglobulin-készítménynek a szepszis és a széptikus sokk kimenetelére gyakorolt hatását vizsgáló elemzésében. ITO: Intenzív Terápiás Osztály

A kérdésselvetés PICO-modellben történő megfogalmazását követően a szerzők a rendszerezett áttekintő közlemények adatkeresési szabályainak megfelelően áttekintették az adatforrásokat. Az adatkeresés során 9 adatforrást azonosítottak, melyek közül 6 folyóiratban megjelent közlemény, 1 folyóiratban megjelent „levél a szerkesztőnek” műfajú írás, míg 2 adatforrás könyvfejezet volt. Bár a *Journal of Critical Care*-ben megjelent közlemény nem tartalmazta az egyes adatforrások kritikus értékelését, azonban ez az eredeti dokumentumok beszerzése útján ez a hiányosság kiküszöbölhető volt. A 11-1. táblázatban összefoglaljuk a 9 adatforrásnak a bizonyítékokon alapuló orvoslás legfontosabb szempontjai szerint történő megítélését.

A 11-1. táblázatban feltüntetett vizsgálatok minőségüket tekintve első pillantásra igen heterogénnek látszanak. A megítélésnél azonban azt is figyelembe kell venni, hogy a vizsgálatok egy súlyos és viszonylag ritka kórállapot egy speciális gyógyszerkészítménnyel történő kezelésének csaknem 20 éves történetét írják le, összességében nagyszámú beteg adatai alapján. A bizonyítékokon alapuló orvoslás szempontjainak maradéktalan érvényesülése a régebbi vizsgálatoktól nem elvárható követelmény, ezért a randomizálás korrekt módszere leírásának és a kezelési szándék

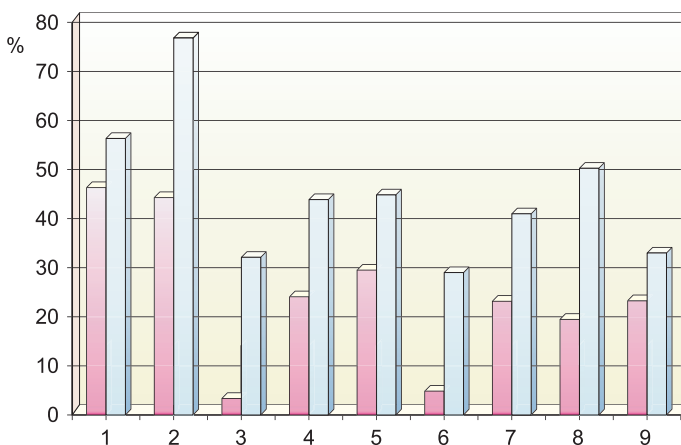
11-1. táblázat

Az IgM-et tartalmazó immunglobulin-készítmény hatását szepszisben szenvedő felnőtt betegekben tárgyaló adatforrások kritikus értékelése

Adatforrás ^b	A megjelenés éve	A betegek száma ^c	Randomizálás	Maszkolás	ITA	Nyomon követés
1	1986	104	n. a.	nincs	nem	a kórházi elbocsátásig
2	1990	100	kvázi	nincs	igen	a kórházi elbocsátásig
3	1991	69	korrekt	nincs	igen	6 hét
4	1987	50	n. a.	nincs	n. a.	12 nap
5	2000	52	n. a.	nincs	nem	28 nap
6	2005	37	korrekt	korrekt	igen	30 nap
7	2002	82	korrekt	nincs	igen	28 nap
8	2001	67	n. a.	nincs	n. a.	a kórházi elbocsátásig
9	2002	42	kvázi	nincs	igen	28 nap

^a = A Neilson és mtsai a *Journal of Critical Care* 2005. szeptemberi számában megjelent közleményében idézett adatforrások teljes szövege alapján, ^b = a közlemény irodalomjegyzéke sorrendjében, ^c = összesen a vizsgálat két ágán, n. a. = nincs adat, ITA = intention to treat analysis (kezelési szándék szerinti elemzés).

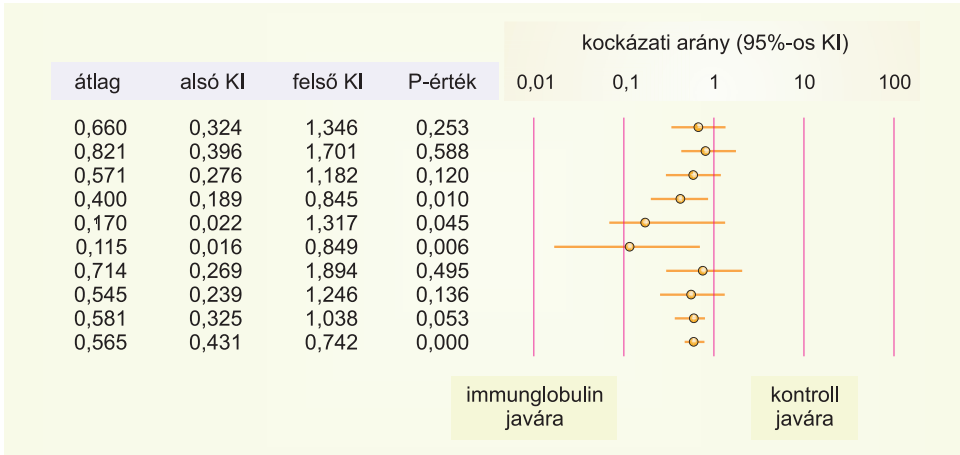
11-2. ábra. Szeptikus betegek mortalitása Neilson és mtsainak a *Journal of Critical Care* 2005. szeptemberi számában megjelent tanulmányában szereplő 9 eredeti adatforrásban. Vonalkázott oszlop: a hagyományos kezelés kiegészítése IgM-et tartalmazó immunglobulin-készítmény alkalmazásával, üres oszlop: hagyományos kezelés



szerinti elemzésnek a részleges hiánya nem tekinthető olyan súlyú minőségi kifogásnak, mint egy napjainkban végzet randomizált, kontrollált vizsgálat esetében. A maszkolás már igen régi követelménye a klinikai vizsgálatoknak, azonban az intravénás immunglobulin-készítmények azok közé a gyógyszerek közé tartoznak, melyek a gyakorlati alkalmazás során alig maszkolhatók (az oldat a beadás során jellegzetes habosodást mutat). A vizsgált klinikai helyzetet és az igen objektíven megítélhető elsődleges kimeneteli mutatót figyelembe véve, a rendszerezett áttekintés alapjául szolgáló adatforrások minősége elfogadhatónak tekinthető.

A 11-2. ábrán a tudományos közleményekben szokásos diagram formájában megjelenítettük a 11-1. táblázatban jellemzett 9 vizsgálatban észlelt mortalitásadatokat. Az ábra adatai egyrészt azt mutatják, hogy az immunglobulin kezelés alkalmazása mellett valamilyen mértékben minden vizsgálatban mérséklődött a szeptikus betegek mortalitása. Ugyanakkor az is jól látható, hogy az egyes vizsgálatok között igen jelentős különbségek voltak mind a hagyományosan kezelt, mind pedig az immunglobulinnal kiegészített kezelést kapó csoportok mortalitásértékeiben. Önmagában a 11-2. ábra adataiból nehéz lenne bármiféle további következtetés levonása.

A 11-3. ábrán Neilson és mtsai a bizonyítékokon alapuló orvoslás egyik szokásos megjelenítési formájában, kockázati arányokként ábrázolták a 9 adatforrás mortalitási adatait. Miként a 11-2. ábra oszlopainak az összevetése, úgy a kockázati arány értékek is az immunglobulin adásával kiegészített kezelés valamilyen mértékig előnyösebb hatását írták le mind a 9 vizsgálatban. A 95%-os konfidenciatartományok megjelenítése azonban egyértelművé teszi az egyes vizsgálatokban észlelt hatás erősségét is. A 11-3. ábrán megjelenik egy összegző, 10 sor is, ami azt mutatja, hogy százalékos értékben kifejezve a mortalitás kockázata az immunglobulinnal is kezelt csoportban a kontrollcsoport értékének 56,5%-a, a 95%-os megbízhatósági tartomány pedig 43,1% és 74,2% között van. Más szavakkal: az áttekintett adatforrások



11-3. ábra.

alapján a hagyományos kezelés IgM-et tartalmazó immunglobulin-készítménnyel történő kiegészítése 56,5%-ra csökkenti a szeptikus betegek az ITO-n bekövetkező elhalálzásának a kockázatát. Továbbá 95%-os valószínűséggel állítható, hogy egy következő hasonló adatgyűjtés alapján a kockázat csökkenése a 43,1%-os és a 74,2%-os határok közé esne.

A betegellátás gyakorlata azonban nem elégedhet meg a statisztikailag és klinikailag egyaránt jelentős hatás kimutatásával, hanem megköveteli a kezelni szükséges betegek számának a meghatározását is. Ehhez az eredeti adatforrásokból fel kell használni a kockázati arány kiszámításának alapját jelentő mortalitástartományok átlagértékeit azok 95%-os megbízhatósági tartományával együtt. A 11-2. táblázatban számszerűen megjelenítettük a 9 lehetséges helyzetet, figyelembe véve mindkét csoport átlagértékeit, valamint alsó és felső 95%-os megbízhatósági tartomány határértékeit. A 11-2. táblázat adatai alapján 95%-os valószínűséggel állítható, hogy a szepszis hagyományos kezelésének IgM-et tartalmazó immunglobulin-készítménnyel történő kiegészítése esetén az egy újabb túlélés biztosításához kezelni szükséges betegek száma 3 és 12 között lehet.

Neilson és mtsai közleményükben az immunglobulin-kezelés járulékos költségét 2037 eurónak becsülték. Ennek alapján egy újabb szeptikus beteg túlélésének a biztosítása a legszerencsésebb esetben 6926 euró, míg a legbalszerencsésebb esetben 23 955 euró járulékos költséget eredményez. Egy összetett valószínűségszámítási modellt alkalmazva a szerzők megállapították, hogy egy további túlélésnek az átlagos költsége 12 048 eurónak becsülhető, melyhez a 8031 euró és 17 743 euró 95%-os megbízhatósági tartományhatárok jelölhetőek meg.

A fentihez hasonló gazdaságossági számítások gyakorlati jelentőségét az adja, hogy általában nem egyetlen eszköz áll rendelkezésre egy adott kórkép kezelésének

11-2. táblázat

A kezelni szükséges betegek számának meghatározása a szepszis hagyományos kezelésének IgM-et tartalmazó, immunglobulin-készítménnyel történő kiegészítésének vizsgálatában

Kontroll kockázati arány	A kockázati arány csökkenése	Immunglobulin kockázati arány	Abszolút kockázat csökkenés	Kezelni szükséges betegek száma
44% (átlag)	56% (átlag)	25%	19%	5,19
44% (átlag)	43% (alsó KI)	19%	25%	3,96
44% (átlag)	74% (felső KI)	33%	11%	8,74
33% (alsó KI)	56% (átlag)	19%	14%	6,98
33% (alsó KI)	43% (alsó KI)	14%	19%	5,33
33% (alsó KI)	74% (felső KI)	24%	9%	11,76
52% (felső KI)	56% (átlag)	29%	22%	4,46
52% (felső KI)	43% (alsó KI)	22%	30%	3,40
52% (felső KI)	74% (felső KI)	38%	13%	7,51

Neilson és mtsai a *Journal of Critical Care* folyóirat 2005. szeptemberi számában megjelent közleménye adatai alapján. KI = konfidenciaintervallum

a javítására. Ugyanakkor a szóba jöhető eszközök alkalmazásának költségvonzata is van, a társadalom az adott egészségügyi probléma megoldására fordítható forrásai mindig korlátozottak. A szóba jöhető alternatívák közötti választás gazdaságossági megfontolásait a bizonyítékokon alapuló orvoslás módszereinek felhasználásával végzett számítások alapozhatják meg.

Bizonyítékok alkalmazása a gyakorlatban

A bizonyítékokon alapuló orvoslás módszerei alkalmazásának végső célja az egészségügyi ellátás gyakorlatának a javítása. A tankönyvnek ebben a záró fejezetében néhány alapvető szempontot vázolunk fel a bizonyítékoknak a gyakorlatba történő átültetésével kapcsolatban. A bizonyítékok gyakorlati alkalmazásánál a betegre és az egészségügyi ellátó rendszerre vonatkozó megfontolások némiképp különböznek.

A beteggel kapcsolatosan arra a kérdésre keressük a választ, hogy a rendelkezésre álló bizonyíték által leírt csoportba az adott beteg beilleszthető-e. Ehhez meg kell becsülni betegnek az egészségromlás kialakulásával vagy éppen megelőzésével kapcsolatos kiindulási kockázatát, és össze kell hasonlítani a bizonyítékokban szereplő csoport kiindulási kockázatával, ugyanis eltérő kiindulási kockázatú betegcsoportokban egy adott kezelés egészen különböző hatású lehet. Például egy a szív- és érrendszeri betegség szempontjából kifejezetten veszélyeztetett csoportban ugyanaz a preventív beavatkozás látványosan nagyobb eredményt mutat, mint egy kisebb mértékben veszélyeztetett csoportban.

A gyakorlati alkalmazás szemszögéből is meg kell ítélni a bizonyítékok erejét. Ha a bizonyítékokat szolgáltató vizsgálatokban komoly módszertani hiányosságok vannak, vagy éppen az eredmények ellentmondásosak, akkor ez a körülmény az egészségügy szereplői és a beteg oldaláról egyaránt korlátozni fogja a beavatkozás sikerébe vetett bizalmat. Míg a kritikus értékelés folyamatában akkor is állást lehet foglalni, ha csak szerényebb minőségű bizonyítékok állnak rendelkezésre, addig nem kellően megbízható adatok esetén sokszor egyszerűen le kell mondanunk a bizonyítékok gyakorlati alkalmazásáról. Az orvosi tevékenység egyik legalapvetőbb elve, a beteg károsításának elkerülése („nil nocere”) ugyanis nem teszi lehetővé a nem kellően megalapozott eljárásoknak a tágabb értelemben vett gyakorlatban, a tudományos vizsgálatok körén kívüli alkalmazását.

A bizonyítékok gyakorlati alkalmazásánál figyelemmel kell lenni a beteg értékrendjére és egyéni preferenciáira is. A beteggel együtt kell mérlegre tenni a beavatkozástól remélhető előnyöket és a hátrányokat egyaránt. Bármennyire megalapozottnak is tűnik egy beavatkozás a tudományos megismerés szemszögéből, ha a beteg valamilyen körülmény miatt nem tud azonosulni a tudományos megítélésével, akkor az adott beavatkozás a gyakorlatba nem ültethető át. Például egy teljes alkoholmentességet megkívánó gyógyszeres kezelés nem alkalmazható olyan környezetben, ahol az alkoholtartalmú italok fogyasztása a mindennapok kultúrájának megkerülhetetlen része. Még ha sikerrel is győznénk meg a beteget az absztinencia szükségességéről, a helyi közösségből való bizonyos mértékű kirekesztődés negatív érzelmi hatása bizonyosan rontaná a gyógyszeres kezelés „bizonyítékokon alapuló” kedvező hatását.

Az egészségügyi ellátórendszer szemszögéből az a bizonyítékok gyakorlati alkalmazásának a legnehezebb kérdése, hogy milyen eszközökkel vehetőek rá az egészségügy szereplői a bizonyítékokon alapuló, a legtöbb esetben az addig szokásostól eltérő gyakorlat folytatására. A 12-1. ábrán feltüntettük a jó minőségű és a beteg szemszögéből alkalmazható bizonyítékok az egészségügyi rendszerben megvalósuló gyakorlati alkalmazása során bekövetkező elszivárgásának a legfőbb okait. A bizonyítékok a betegellátásban történő felhasználásának ugyanis több állomása van, melyek egy csatornához hasonlíthatóak. Az egészségügy szereplőinek először értesülniük kell a jó minőségű és a betegek szemszögéből alkalmazható bizonyítékokról. Azt követően nekik maguknak el kell fogadniuk a bizonyítékokat, majd a gyakorlatba átültetniük és folyamatosan alkalmazniuk kell azokat. A folyamatos alkalmazás gyakorlatának tartalmaznia kell olyan ellenőrző elemeket is, melyek lehetővé teszik az alkalmazás minőségének fenntartását.

A bizonyítékok alkalmazásának minden lépésénél vannak olyan akadályozó tényezők, melyek az információ elvesztését idézhetik elő, azaz szivárgást okozhatnak a bizonyítékok csatornájából. Például az információ pusztá beszerzése és értékelése, annak a gyakorlatba történő átültetése nélkül, már rögtön a csatorna kezdetén okoz szivárgást; a bizonyítékok meggyőzőek és a betegek szemszögéből is alkalmazhatóak ugyan, de az egészségügy szereplőinek motivátlansága miatt nem fognak hozzájárulni a betegellátás javításához. Amennyiben a megalapozott és a betegek oldaláról alkalmazható bizonyítékok a gyakorlatba történő átültetése nem válik folyamatos aktivitássá, akkor a betegek csak részben érzékelhetik a bizonyítékokon alapuló orvoslásból származó előnyöket.

A bizonyítékok gyakorlatba történő átültetése általában *változtatást* jelent, amihez meg kell nyerni nemcsak az adott egészségügyi ellátásban résztvevőket, hanem azokat a vezetőket is, akik az egyes eljárásokat engedélyezik és a működés feltételeit biztosítják. A változások megvalósításával a közgazdaságtudomány önálló fejezete, az ún. *változásmenedzsment* foglalkozik. A változásmenedzsment ismereteit a bizonyítékok gyakorlati alkalmazására adaptálva körvonalazható a folyamat 5 egymást követő lépése (12-1. táblázat).



12-1. ábra. A bizonyítékok szivárgó csatornájának sematikus megjelenítése (P. Glasziou, a Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford munkatársaként létrehozott ábrájának többszörös módosítása)

Az első lépést a *tudatosság kialakítása* jelenti, ami az új ismeretek összegyűjtése, kritikus értékelése és az egészségügy szereplőivel való megismertetése útján válik lehetővé. A második lépés a *bizonyítékok elfogadtatása*. Ennél a lépésnél már nem csupán információátadásra van szükség, hanem meg kell győzni az egészségügy szereplőit arról, hogy a megismert bizonyítékok a betegellátás minősége javítását szolgálják. A változtatás szükségességéről való meggyőzés fontos eszköze a témát együttesen értékelő csoportok létrehozása. Ezek a csoportok kialakulhatnak akár egyszeri alkalomra összehívott szakmai fórumokon is, de talán eredményesebb módja a meggyőzésnek a kérdés áttekintését célul kitűző munkabizottság létrehozása. A munkaformától függetlenül, a meggyőzés sikerének záloga a *közvéleményt formáló személyiségek* megnyerése a folyamathoz.

A közvéleményt formáló személyiségek lehetnek olyan nagy tekintélyű szakemberek is, akik nem feltétlenül ismerik a bizonyítékokon alapuló orvoslás alapjait. A bizonyítékok gyakorlati alkalmazásának ebben a második lépésében ugyanis az ő segítségükre a szakmai együttműködésben való jártasságuk, kapcsolataik és rábeszélőképességük miatt van szükség, nem pedig a bizonyítékok összegyűjtéséhez és kritikus értékeléséhez. Az *elhatározás lépése (12-1. táblázat)* már olyan döntési folyamatokat foglal magában, amikhez elengedhetetlen a formális döntési jogkörökkel rendelkezők támogatásának a megnyerése is. A döntéshozók általában az egészségügy olyan végrehajtó hatalommal bíró szereplői (kórházigazgatók, klinikaigazgatók), akik meghozhatják a döntést a bizonyítékok a gyakorlatban való felhasználásáról.

A *kivitelezés lépése* már az új bizonyítékokon alapuló irányelvek gyakorlatba történő átültetését jelenti. Ha az új bizonyítékok alkalmazásával a beteg számára érzékelhető egészségnyereség érhető el, akkor a kivitelezés *megerősítő visszacsatolásként* hozzásegít az új eljárás tartós alkalmazásához szükséges folyamatos motiváció biztosításához is. A jobb eredményeket adó gyakorlat tartós meghonosításához azonban nem elégedhetünk meg a spontán visszajelzések megerősítő hatásával. Formális auditeljárások és informális értékelések egymásutánosságával kell biztosítani a kialakított új gyakorlat minőségének a megőrzését és az egészségügy szereplőinek a folyamatos motivációját egyaránt. Ebben a folyamatban fontos szerepet játszanak a bizonyítékokon alapuló orvoslás különböző oktató rendezvényei és tanfolyamai is.

12-1. táblázat

A bizonyítékok gyakorlati alkalmazásához szükséges változások megvalósításának lépései

Szükséges lépés	Támogató módszer
1. Tudatosság	Oktatási anyagok készítése (kurzusok, dokumentumok)
2. Elfogadás	Oktatási anyagok készítése + közvéleményt formáló személyiségek megnyerése
3. Elhatározás	Közvéleményt formáló személyiségek és a döntéshozók megnyerése
4. Kivitelezés	Folyamatos motiváció biztosítása
5. Megerősítés	Formális auditok, informális visszajelzések

Tárgymutató

A, Á

4S stratégia 19
 abszolút kockázatsökkenés 54–57
 adatbázis, nem angol 74
 adatgyűjtés 66
 AGREE kérdőív 100
 ajánlás 93
 ~ fejlesztése 102
 ~ (irányelvek) szintjei 97
 alkalmazhatóság 99, 102
 áttekintés 20
 azonosítás 81

B

beavatkozás hatásossága 53, 54
 besorolás titkossága 32
 biológiai statisztika 49
 bizonyíték 95
 ~ alkalmazása 109, 110
 ~ elfogadtatása 111
 ~ keresése 17–21
 ~ piramisa 95
 ~ szintjei 96
 ~ típusai 10, 21
 bizonyítékokon alapuló irányelvek
 93–99
 ~ ~ ~ kritikus értékelése 99–103
 ~ ~ orvoslás (evidence based medicine)
 ~ ~ ~ meghatározása 10
 blobbogram 89
 boolean operátorok 18

C

CASP kérdőív 77
 CASP mozgalom 39, 40
 CINAHL adatbázis 79
 Cochrane Collaboration 76, 78
 CONSORT irányelvek 43, 44

D

DELBI kérdőív 100
 doktori értekezés 75

E

egészségnyereség 62, 91
 egészségügyi ellátórendszer 13, 110
 elhatározás 111
 előadás-kivonat 75
 eltelt idő torzító hatása 69, 71
 esély 89
 esélyarány 89, 90
 esetkontroll-vizsgálat 20, 24, 25
 esetleírás 23
 esetsorozat 24

H

háromszorosan vak követelmény 32
 hatástalanság 86
 Health Technology Assessment (HTA)
 eljárás mód 103

I

idézettség 39
 impakt faktor (hatástényező) 39
 IMRAD felépítés 23
 információkeresés 79, 80
 irányelv 93
 ~ ismertetőjegyei 99
 ~ kérdésfelvetése 94
 irodalom kritikus értékelése 10
 irodalomjegyzék 74
 irodalomkeresés 18, 66
 ismételt vizsgálat torzító hatása 71

K

kérdőszó 13
 keresztmetszeti vizsgálat 20
 kettősen vak követelmény 32
 kezelési szándék szerinti értékelés 35, 38, 45
 kezelni szükséges betegek száma, NNT-érték 57, 58
 kimenetel 15
 kimeneteli mutató 41, 42, 55, 84, 86, 87
 ~ torzító hatása 68
 kiválás (vizsgálatból) 35
 kiválasztás 83
 kivitelezés 111
 klinikai kérdés, általános 13
 ~, speciális 13
 ~ osztályozása 16
 kockázat 89
 kockázati arány 89, 90
 kohorszvizsgálat 20, 25
 konfidenciahatár 85
 konfidenciaszint 85
 kongresszusi kiadvány 74
 kontrolleljárás 41
 költség-haszon elemzés 62
 költséghatékonyság-elemzés 62
 kritikus értékelés 77, 81, 83, 91

M

MEDLINE adatbázis 11, 18, 78
 megbízhatósági tartomány (konfidencia-intervallum) 84, 85
 megerősítő visszacsatolás 111
 megfigyelés 23
 megfigyeléseken alapuló klinikai vizsgálatok 23–27
 megvalósult kezelés szerinti értékelés 36, 38
 metaanalízis 67

N, Ny

narratív tanulmány 66–68
 negatív eredmény torzító hatása 68
 4S stratégia 19
 nullhipotézis 49, 50
 nyelv és ország torzító hatása 71
 nyilvánosság torzító hatása 72

O, Ö

orvosi tárgyszavak 18
 összehasonlítás 15

P

p-érték 49–51
 PICO-modell 15, 17, 18, 78, 84, 94
 placebohatás 32–34
 PRISMA módszertani ajánlás 81, 82
 PubMed adatbázis 78, 93

Q

QUOROM irányelv 81

R

randomizálás módszere 42, 43
randomizált, kontrollált vizsgálat, RCT
27–39
~ ~ ~ sémája 27
relatív kockázatcsökkenés 56, 57
rendszer 20
rendszerezett, áttekintő tanulmány
66–77
retrospektív vizsgálat 24

S, Sz

SCOPUS adatbázis 80
statisztikai bizonyító erő 41
strukturálatlan kérdésfelvetés 14
strukturált kérdésfelvetés 10, 15
~ klinikai kérdések 13
személyes információközlés 75
szerzői (kiadói) függetlenség 102
szignifikancia 49, 51
szinopszis 20
szintézis 20

szisztematikus irodalomkeresés 10
szűrés 81
szürke zóna 73, 75

T

tanulmány 20
tanulmányozni kívánt beavatkozás 41
társadalmi költség 62
többszörös közlés kételye 72
tudatosság 111
TUDOR munkacsoport (mozgalom)
11, 17, 40, 100

V

változásmenedzsment 110
változtatás 110
véletlenszerű besorolás (randomizálás)
29–32
vizsgálatból kiesettek 34
vizsgált személyek meghatározása 41

