

A bizonyítékokon alapuló gyógyszeres kezelés gyakorlata és problémái

Kerpel-Fronius Sándor

A modern betegellátás szervezése, költségvetése és gyakorlati kivitelezése egyaránt a rendelkezésre álló bizonyítékok összességére épül. A gyógyszeres kezeléssel hozott egyedi döntésekben azonban a külső bizonyítékok mellett egyenlő hangsúllyal kell jelentkezniük az orvos személyes tapasztalatainak, ismereteinek, valamint a beteg elképzeléseinek és preferenciáinak. E három tényező összjátéka nélkül nem képzelhető el betegorientált, modern orvoslás.

A bizonyítékokon alapuló gyógyszeralkalmazás kiemelten a prospektív, randomizált, összehasonlító klinikai vizsgálatok eredményeire épül. A rendszerezett megfigyelések, illetve az egyedi tapasztalatok a bizonyítékok hierarchiájának alacsonyabb fokait jelentik. A vizsgálatok eredményeit a kezelt és a kontrollcsoportok kezelési eredményeinek abszolút különbségében, illetve a kontrollcsoport eredményeihez viszonyított relatív értékekben adják meg. A gyakorlatban széles körben alkalmazott és legkönnyebben értelmezhető index a kezelendő betegek száma (number needed to treat), amely megmutatja, hogy a kontrollhoz képest hány beteget kell kezelni ahhoz, hogy egy esetben bekövetkezzen a várt terápiás eredmény.

A bizonyítékok összessége rendszerezés nélkül nehezen alkalmazható a mindennapos gyakorlatban. Ezért az elsődleges bizonyítékokat tartalmazó, független tanulmányok adatait együttes statisztikai feldolgozásnak vetik alá, az eredményeket független szakértők, lehetőleg előítéleteltől mentesen, kiegyensúlyozottan mérlegelik, majd megfelelően ellenőrzött formában rendszerezett összefoglalókban egyesítik. Hasonló elv alapján készülnek a gyakorló orvosok számára gyorsabban áttekinthető rövid összefoglalások, amelyek a kérdésfeltevésre, az összesített adatok táblázatos bemutatására, továbbá a következtésekre szorítkoznak. A jövőben várhatóan olyan rendszerek terjednek majd el széles körben, amelyek a külső bizonyítékokat az elektronikusan tárolt betegadatokkal egyesítik, ezáltal betegorientáltan mutatják a releváns bizonyítékok összességét és hierarchiáját.

**bizonyítékokon alapuló orvoslás,
klinikai gyógyszervizsgálatok,
bizonyítékok hierarchiája,
szisztematikus összefoglaló**

THE PRACTICE AND PROBLEMS OF EVIDENCED BASED DRUG TREATMENT

The organization, the budget and the practical delivery of modern healthcare are all based upon the sum of available evidences. However, in the individualized drug therapeutic decisions beside the external evidences the personal experience of the treating physician as well as the preferences and expectations of the patients must be represented with equal emphasis. Without the interaction of these three modern, patient oriented medicine is not conceivable. Evidenced based drug application is primarily based upon the results of prospective, randomized, controlled clinical trials. The individual experiences and the systematic observations represent the lowest level of the evidence hierarchy. The results of the clinical studies are expressed as the absolute difference of the results of the treated and control groups and as relative values relating the outcome of the experimental group to the control, respectively. In practice the easily interpretable term "number needed to treat" is widely used. It shows how many patients have to be treated relative to the control group in order to observe the expected therapeutic outcome in one case.

The wealth of evidences cannot be efficiently used without systematization in the daily practice. Therefore, the data collected from the independent publications containing the primary evidences are subjected to a joint statistical evaluation. Thereafter, the results are combined in systematic reviews by independent experts following thorough weighting without prejudice. Then short summaries, more easily and rapidly digested by practicing physicians are made according to the same principle. They are restricted to the presentation of the problem, the tabulation of the summarized data and the conclusion. It is expected that in the future systems combining the electronically stored patient's data with external evidences making possible the patient oriented presentation of the sum and hierarchy of evidences will be extensively used.

**evidenced based medicine,
clinical drug trials,
evidence hierarchy,
systematic review**

dr. Kerpel-Fronius Sándor (levelezési cím/correspondence):
Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet/
Semmelweis University, Institute of Pharmacology and Pharmacotherapy;
H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

Érkezett: 2004. április 18. Elfogadva: 2004. szeptember 14.

A múlt század második felében, bizonyos mértékig azoknak a tapasztalatoknak a nyomán, amelyek a második világháborúban, a nagy tömegű betegellátás kapcsán halmozódtak fel, az orvostudományban jelentős paradigmaváltozás következett be. A diagnosztikai, az invazív és a gyógyszerterápiás beavatkozások rohamos fejlesztése szükségessé tette az új eljárások gyors és megbízható kritikai értékelését. Az egyedi tapasztalatokra vagy egy-egy iskola általában kontrollálatlan eredményeire alapozó, lassú bizonyítási eljárás helyét átvették a tervezett klinikai vizsgálatok. Ezek már megfelelő kontrollcsoportokat alkalmazó, szigorú bizonyítási módszerekre épültek. A kommunikációs technika fejlődése lehetővé tette az egymástól távoli intézetek együttműködését, amely biztosítja a megbízható statisztikai értékeléshez szükséges nagyszámú beteg gyors és összehangolt vizsgálatát. A prospektív, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei meghatározóvá váltak az orvostudomány számára. Alapjában befolyásolják az orvosok terápiás döntéseit, de ezenkívül az egészségügyi ellátás infrastrukturális és finansziális tervezését, továbbá a betegellátással kapcsolatos perek bírósági döntéseit is.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás jelentőségének növekedése, szinte egyeduralgódóvá válása azonban számos problémát is felvet. A gyakorló orvos gyakran úgy érzi, hogy közvetlen klinikai tapasztalatainak jelentősége leértékelődik, a betegek individuális szükségleteihez alkalmazkodó, egyedi kezelése ellehetetlenedik az irányelvek tömegében (1). Ezt a félelmet erősíti az egészségügyi vezetők sokszor igen tág általánosítási törekvései. Az egyes, kisebb betegcsoportokra érvényes kezelési eljárásokat gyakran igyekeznek, sokszor megalapozatlanul, kiterjeszteni a betegek nagyobb csoportjaira, és ezáltal valóban jelentősen beszűkíthetik vagy torzíthatják a kezelőorvos egyedi, betegre irányuló kezelési döntéseit. Noha a bizonyítékok és az ezek alapján alkotott irányelvek csak szakmai ajánlások, a bizonyítékok alapján javasolt eljárásoktól az orvosnak csak az adott beteg sajátosságainak és igényeinek igen alapos mérlegelése alapján tanácsos eltérnie a gyakorlatban. Sajnos azonban arra is létezik számos példa, hogy egyes egészségügyi intézményekben a bizonyítékok alapján saját hatáskörben kötelező jellegű intézkedéseket hoznak, amelyek már valóban korlátozzák az orvosi ellátás szabadságát.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás elveinek optimális alkalmazásához, a fent említett buktatók elkerüléséhez célszerű Sackett és munkatársainak (2) ma már klasszikussá vált meghatározását újfent pontosan felidéznünk: A bizonyítékokon alapuló orvoslás „...az ismert legjobb bizonyíték lelkiismeretes, egyértelmű és megfontolt alkalmazását jelenti az individuális beteg ellátására vonatkozó kezelési döntés meghozatalában.” A továbbiakban hozzátesszük, hogy „...a jó doktor egyaránt használja saját klinikai tapasztalatait és a rendelkezésre álló legjobb külső bizonyítékot, egyedül egyik sem elégséges.”

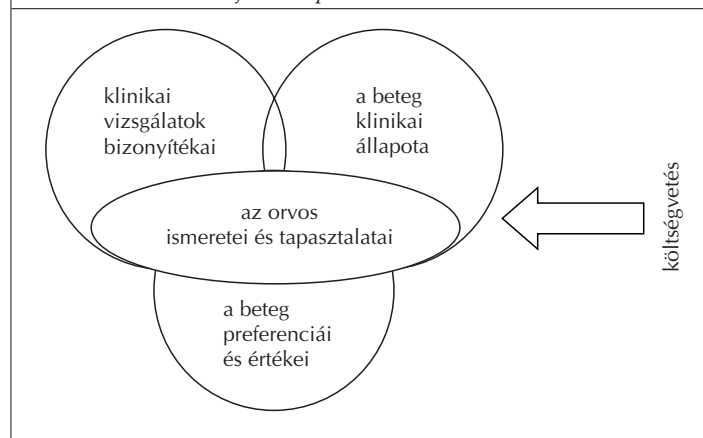
A Sackett által alkalmazott meghatározás mélyen beteg- és orvoscentrikus. A külső bizonyítékok célja az,

hogy megalapozott szakmai hátteret biztosítson az orvos számára, amelyet képzésével és tapasztalataival összhangban, a beteg állapotának megfelelően kell alkalmaznia az ellátás során. E rendszerben egyre jelentősebb szerepet kap a betegek egyedi értékrendje és érdekei, illetve közösségi érdekérvényesítő mechanizmus útján a betegszervezetek véleménye (1. ábra) (3). A bizonyítékokon alapuló gyógyszeres kezelés tehát nem tér el elveiben a klasszikus orvos-beteg kapcsolat normáitól, de megváltoztatja a kapcsolatrendszer összetevőinek egymáshoz viszonyított jelentőségét. Az orvos döntéseit mintegy irányítja a külső bizonyítékok súlya, és az orvos tapasztalatai, benyomásai ezeket módosítva vezetnek az optimális eseti döntés kialakításához. A betegek szélesebb körű tájékozottsága következtében a paternalisztikus orvos-beteg kapcsolat is fokozatosan helyet ad egy kiegyenlítettebb, konzultációs típusú döntéshozatalnak. Ezek az elvek közösen biztosítják a beteg számára az adott körülmények között legelőnyösebb, tudományosan megalapozott kezelést. Sajnos, az anyagi erőforrások szűkössége sehol sem képes az optimális betegellátást a társadalom minden tagja számára lehetővé tenni. Az anyagi korlátozások okozzák a fenti három összetevő – bizonyítékok, az orvos tapasztalata, konzultáció a beteggel – együttes értékelése alapján kialakítható, optimális gyógyszeres ellátás legsúlyosabb torzulásait.

Az alábbiakban jelentősen egyszerűsített formában ismertetem a bizonyítékokon alapuló orvoslásban a gyógyszervizsgálati eredmények leírására alkalmazott fogalmakat, a hozzájuk tartozó értékek kiszámítását, az eredmények klinikai értelmezésével kapcsolatos problémákat, valamint a felhasználóbarát bizonyíték-összesítés lehetőségeit. Remélem, hogy e rövid áttekintés megkönnyítheti a gyakorló orvos számára a gyors tájékozódást a bizonyítékok tömegében, valamint a bizonyítékok felhasználását a mindennapi klinikai munkában.

1. ÁBRA

A klinikai döntéshozatal összetevői. A klinikai vizsgálatok bizonyítékai, a beteg klinikai állapota, valamint a beteg preferenciái és értékei, amelyeket a kezelőorvos ismeretei és tapasztalatai alapján összesít. A költségvetési megszorítások jelentős mértékben torzíthatják az optimális döntést



1. TÁBLÁZAT

Egy egyszerű példaként bemutatott vizsgálat adatai

	Meghalt betegek száma	Élő betegek száma	Összes beteg
A kísérleti kezelés eredménye (EER)	20	80	100
A kontrollkezelés eredménye (CER)	30	70	100

2. TÁBLÁZAT

A kezelés eredményeinek leírására alkalmazott képletek és példaszámítások

A kontrollcsoport halálozása (control event rate, CER):
 $30/100=0,3$ (30%)

A kezelt csoport halálozása (experimental event rate, EER):
 $20/100=0,2$ (20%)

Relatív kockázat (relative risk, RR):
 $ERR/CER=20/30=0,67$ (67%)

Relatív kockázat csökkenése (relative risk reduction, RRR):
 1. számítás: $(EER-CER)/CER=(20-30)/30=10/30=0,33=33\%$
 2. számítás: $1-RR=1-0,67=0,33$ (33%) (Ha a csoportok között nincs különbség, akkor $RR=1$)

Abszolút kockázat csökkenése (absolute risk reduction, ARR):
 $(EER-CER)=(20-30)=10\%$

Kezelendő betegek száma (number needed to treat):
 $1/ARR \times 100=1/10 \times 100=0,1 \times 100=10$

kezelési kimenetelnek megfelelően kockázatcsökkenést vagy haszonnövekedést lehet értékelni. A relatív értékeket a kezelési mellékhatások megjelenítésére is alkalmazzák, ilyen esetben beszélünk például a kockázatnövekedésről.

A fogalmak bemutatásához az 1–3. táblázat fiktív klinikai vizsgálati példája szolgál alapul, amelyben a könnyebb szemléltethetőség végett a csoportokban kezelt betegek száma 100 (1. táblázat). A 2. és 3. táblázat az alkalmazott képleteket, valamint az eredmények összefoglaló közlésére gyakran alkalmazott táblázati formát mutatja be (4). A kezelt, kísérleti csoportban 20 beteg hunyt el a megfigyelési időszak végére, azaz a kísérletiesemény-ráta (experimental event rate, EER) 20%. Ezzel szemben a kontrollcsoportban 30 beteg halt meg, a kontrolleresemény-ráta (control event rate, CER) 30%. E két adatból számítható a többi érték.

Relatív kockázat, relatív haszon

A relatív kockázat (relative risk, RR) vagy relatív haszon (relative benefit, RB) az experimentális csoportban észlelt események gyakoriságát a kontrollcsoport eseményeinek gyakoriságához viszonyítva százalékban vagy decimális értékben fejezi ki. (Példánkban a relatív kockázat 67% vagy 0,67; 2. táblázat.)

A relatív kockázat csökkenése (relatív kockázat-csökkenés, relative risk reduction, RRR) vagy a relatív haszon emelkedése (relatívhaszon-emelkedés, relative benefit increase, RBI): a kontrollcsoporthoz viszonyítva a kísérleti csoportban észlelt eseménygyakoriság csökkenésének vagy növekedésének relatív mértékére utal. (Példánkban a relatív kockázat csökkenése 33% vagy 0,33; 2. táblázat). Amennyiben az experimentális és a kontrollcsoportokban az eseményráta azonosak, akkor a két kezelés eseményrátáinak hányadosa, azaz az $RR=1$. Ebből következik, hogy a relatív változás mértéke egyszerűen értelmezhető az $1 \pm RR$ képlet alapján is. Ez az összefüggés jól szemléltethető a relatív kockázat grafikus ábrázolásával, amelyen a kockázat csökkenésének vagy növekedésének értékét a kezelt és a kontrollcsoportok azonosságát jelző függőleges tengely egyik, illetve másik oldalán tüntetik fel (2. ábra).

(A hazai szóhasználatban gyakran alkalmazzák a relatív rizikó, illetve relatív rizikó-redukció kifejezéseket is. Noha nem magyarosak, ezek a kifejezések megkönnyítik a nemzetközi irodalomban használt RR és RRR rövidítések értelmezését.)

Fogalmak és értékük kiszámítása

A kezelés eredményeit abszolút és relatív értékekben egyaránt érdemes megadni. Az első esetben a kontrollként bevont és a kezelt betegek eredményei közötti abszolút különbséget szemléltetjük, ami lehetőséget ad az eredmények közötti különbségek valós nagyságának megítélésére. Ma azonban egyre gyakrabban a kontrollkezeléshez viszonyítva adják meg az eredményeket. Ez a módszer igen szemléltetően emeli ki a kontrollhoz viszonyított eltolódás mértékét, ezért előszeretettel alkalmazzák a kezelés kedvező hatásainak kidomborítására. A tapasztalatok szerint a felhasználók szélesebb köre is könnyebben értelmezi és kezeli az ilyen módon feldolgozott eredményeket. A kedvezőnek elfogadott

3. TÁBLÁZAT

A kezelés eredményeinek gyakran alkalmazott táblázatos megjelenítése (n=100)

Esemény	Esemény, (%) kezelt/kontroll	Relatív kockázat (RR %)	Relatív kockázat csökkenése (RRR %)	Abszolút kockázat csökkenése (ARR %)	Kezelendő betegek száma (NNT)
Halálozás	20/30	67	33	10	10

Abszolút kockázat, abszolút haszon

Az *abszolút kockázat csökkenése* (*abszolút kockázat-csökkenés, ARR*) vagy az *abszolút haszon emelkedése* (*abszolút haszon-emelkedés, ABI*): a kontroll és a kezelt csoportok kockázata közötti abszolút számtani különbséget adja meg. Ez az érték rendkívül fontos a gyakorlat számára, mivel ez utal arra, hogy az észlelt relatív különbség a betegpopuláció mekkora százalékát érinti. (Példánkban a betegek 10%-ának halálózását lehet elkerülni az alkalmazott kezeléssel.) Ez az érték természetesen csak a vizsgált betegcsoport nagyságának ismeretében fordítható le valószínű betegszámra.

Megbízhatósági tartomány

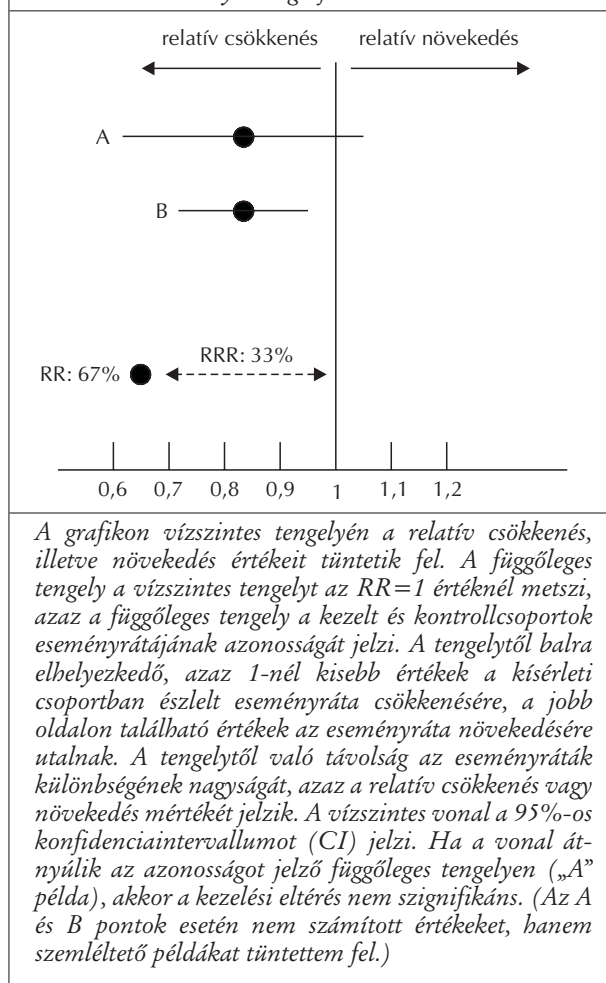
Megbízhatósági tartomány (*konfidenciaintervallum, CI*) és *szignifikancia* (*p*): az eredmény körüli megbízhatósági tartomány azokat a határértékeket jelöli meg, amelyek között a való érték elhelyezkedik. Szélessége utal az eredményből levonható következtetés erejére. Általában a 95%-os megbízhatósági tartomány határértékeit adják meg (95%-os CI), azaz 95%-os a valószínűsége annak, hogy a való érték a megadott határok közé esik. A megbízhatósági tartomány szélessége csökken a vizsgált esetek számának növekedésével. A gyors tájékozódást könnyíti meg az a tény, hogy amennyiben a megbízhatósági tartomány szélső értékei közé 1-es érték esik ($RR=1$), akkor a vizsgált csoportban talált különbség véletlenszerű előfordulásának valószínűsége nagyobb, mint 5%, azaz a különbség nem szignifikáns.

A kezelendő betegek száma

A *kezelendő betegek száma* (*number needed to treat, NNT*) azt a betegszámot adja meg, amennyi beteget a kontrollhoz viszonyítva kezelni kell ahhoz, hogy egy betegnél elmaradjon a vizsgált kedvezőtlen esemény, illetve a kedvező esemény bekövetkezzék a vizsgálat során, az adott kezelésnek betudhatóan. Az értéket mindig egész számban adják meg. Az előző értékkel szemben a kezelendő betegszám a csoport nagyságának ismerete nélkül is pontosan jelzi a gyakorlati döntések esetére, hogy a kontrollcsoporthoz képest milyen gyakorisággal számolhatunk a várt kezelési eredmény bekövetkeztével. További előny, hogy a kezelendő betegek száma szoros kapcsolatban van a kontrollkezelésben észlelt kimenetel gyakoriságával is. Így például ha egy 2%-ban előforduló kedvezőtlen kimenetel számát felére csökkenti az új kezelés, akkor a kedvező eredményt csak minden századik betegnél fogjuk észlelni. Ezzel szemben, ha szintén felére, de 50%-ról 25%-ra csökkentjük a kedvezőtlen kimenetek arányát, akkor már minden negyedik beteg kezelése pozitív eredményt hoz. Az értéket széles körben és egyre gyakrabban alkalmazzák, mert könnyen értelmezhető index a betegek, az egészségügyi döntéshozók és politikusok szá-

2. ÁBRA

A kezelés eredményének grafikus ábrázolása.



mára egyaránt. Fontos azonban kiemelni, hogy a kezelendő betegek száma egy betegségre összefoglalóan csak akkor jellemző, ha a relatív kockázat csökkenésének vagy a relatív haszon növekedésének mértéke a betegség minden kockázati szintjén azonos. Amennyiben a kezelés hatása a kockázat szintjétől függ, akkor a kezelés minden rizikósinten eltérő eredményt hoz, és ennek megfelelően eltérőek lesznek a kezelendő betegek számára vonatkozó értékek is. A kezelendő betegek számát csak nagyon óvatosan szabad a vizsgálat időtartamától eltérő hosszúságú időszakra extrapolálni. Erre csak akkor van lehetőség, ha a kezelés hatásának mértéke azonos marad a megfigyelési idő alatt. A probléma akkor jelentkezik, ha kifejezetten rövid kezelést és ehhez mérten hosszú követési időt alkalmazó klinikai vizsgálatok eredményeit extrapoláljuk (5, 6). Mindezek alapján érthető, hogy nagy elővigyázatossággal kell kezelni a metaanalízisek alapján számolt NNT-t, hiszen a közlemények összesített analízise során közösen értékelnek vizsgálatokat, amelyekben az eseményszám, az értékelt kezelési kimenetel pontos meghatározása, a megfigyelés hossza, a betegek alapkockázata stb. bizonyos mértékig eltérő (7). Ez a megállapítás

még akkor is igaz, ha a metaanalízisbe vont minta statisztikailag homogénnek tekinthető.

Természetesen valamennyi beteg részére egyedileg is kiszámítható a valószínűsége annak, hogy esetében bekövetkezik-e a várt kezelési eredmény. Ehhez meg kell határozni az úgynevezett F faktort, azaz a beteg alapkockázatának [vagy másként kifejezve, a betegnél várt eseményrátának (patient expected event rate, PEER)], arányát a kontrollcsoport átlagkockázatához viszonyítva: $F = PEER / CER$. A továbbiakban a kezelendő betegek vizsgálatból meghatározott számát (NNT) elosztjuk az F faktoral: NNT / F . Példánkban az $NNT = 10$. Ha a beteg alapkockázata fele a kontrollcsoport átlagkockázatának, akkor esetében a kezelendő betegek száma: $NNT = 10 / 0,5 = 20$, azaz minden 20. hozzá hasonló esetben fog bekövetkezni a kezelés várt eredménye, vagyis 1:20 a lehetősége annak, hogy számára a kezelés kedvező kimenetelt eredményezzen a kontrollhoz viszonyítva.

Esélyhányados

Esélyhányados (odds ratio, OR): A klinikai vizsgálatok eredményeit gyakran az esélyek arányaként adják meg; ez a vizsgált esemény bekövetkezésének lehetőségét írja le a kezelt és a kontrollbetegek viszonylatában. Értelmezésében nagyon hasonlít a relatív kockázat, illetve a relatív haszon fogalmakhoz (4. táblázat). A kétfajta számolás eredményei számértékké is nagyon közel állnak egymáshoz, ameddig a megfigyelt események száma alacsony, maximálisan 10% alatti. Általában retrospektív vizsgálatokban alkalmazzák ezt a statisztikai módszert.

Metaanalízis

A metaanalízis módszere a szisztematikus irodalmi összefoglalók statisztikai háttérét szolgáltatja. A metaanalízisben több, független vizsgálat eredményeit vetik alá újabb, összesített statisztikai elemzésnek (8). Az egyes vizsgálatok eredményei jelentik az elemzés esetét. A különálló vizsgálatok összesítése az esetszám jelentős megnövelését eredményezi, ezáltal egyrészt alacsony betegszámon még biztonságosan nem értékelhető kisebb eltérések statisztikai megerősítésére, másrészt ritkán előforduló események statisztikai értékelésére nyílik lehetőség. Az analízisbe bevont, önálló tanulmányok eredményeinek együttes feldolgozása a beavatkozás hatásosságára vonatkozó összesített ered-

ményhez vezet. A metaanalízis tehát egy populációs átlagról ad felvilágosítást, és nem egy részletesen, pontosan meghatározott populációról, mint az egyes vizsgálatok. A metaanalízisek eredményei éppen ezért elsősorban a kezelési stratégia elvi kijelölésére használhatók fel a konkrét klinikai döntésekben. Az individuális betegre vonatkozóan azonban részletekben árnyaltabb támpontokat nyújtanak a kezelőorvosnak az egyes vizsgálatok, amelyekből részletesen megismerhetők a vizsgált betegcsoport tulajdonságai, az alkalmazott kezelési eljárások és végezetül a kezelés eredményeinek egyes paraméterei.

A bizonyítékok hierarchiája

A bizonyítékokon alapuló gyógyszeres kezelés előnye és biztonságossága az összegyűjtött adatok bizonyító erejében gyökerezik. A bizonyítékokat hierarchikus szintekre lehet rendezni az alkalmazott vizsgálati protokollok és a vizsgálatokból származó bizonyítékok minősége alapján.

A legszélesebb értelmezésben bizonyítéknak tekinthető valamennyi olyan megfigyelés, amely az egyes események között összefüggést tár fel. Azonban az egyedi megfigyelések száma természetesen igen alacsony marad még egy élet során is, továbbá a levont következtetéseket nagyban befolyásolja a megfigyelő gondolkodásmódja és korábbi tapasztalatai. Ezért az *egyedi következtetésekre* alapozott szakértői vélemények a bizonyítékhierarchia legalacsonyabb szintjét képezik. Ennek ellenére jelentőségük óriási, mert igen gyakran ezekből az egyedi megfigyelésekből nő ki a tudományos megközelítés alapfogalata. A hierarchia következő lépcsőjét képezik a *megfigyeléses vizsgálatok*, amelyekben kísérleti megkötés nélkül követik az alkalmazási előiratnak megfelelő, rendeltetés szerint alkalmazott gyógyszer hatását a betegekre. E vizsgálatokban a megfigyelt betegek közötti különbségek tetemesen befolyásolhatják az eredményeket, ezért gyakoriak a téves következtetések. Ne feledjük el azonban, hogy a széles körű betegellátásban a mellékhatások bejelentése valójában megfigyeléses vizsgálat, amely elengedhetetlenül fontos adatokat szolgáltat a betegellátás biztonságához, különösen a ritkán bekövetkező kedvezőtlen eseményekről. Sok esetben nem is végezhető összehasonlító vizsgálatok. A dohányzás kedvezőtlen hatásainak feltárását kizárólag a sok megfigyeléses vizsgálat szisztematikus feldolgozása tette lehetővé (9). A hierarchia következő fokát a *kohorsz- és az eset-kontroll vizsgálatok* eredményei képezik. A gyógyszer-

4. TÁBLÁZAT

Az esélyhányados (odds ratio) kiszámítása

$$\text{Esélyhányados} = \frac{\text{Kezelt csoportban: az esemény bekövetkezése valószínűsége / az esemény elmaradásának valószínűsége}}{\text{Kontrollcsoportban: az esemény bekövetkezése valószínűsége / az esemény elmaradásának valószínűsége}}$$

vizsgálatok terén a legmagasabb szintű bizonyítékot a *prospektív, randomizált, összehasonlító vizsgálatok* jelentik, amelyekben a célkitűzésnek megfelelően választják meg a vizsgálati körülményeket, valamint a betegcsoportokat, a betegek random kerülnek a kontroll- és kezelt csoportokba. E szinten belül a csúcstól számos hasonló vizsgálat szisztematikus áttekintése és a metaanalízis szabályai szerinti közös statisztikai elemzése jelenti.

A bizonyíték jelentősége a vizsgálatok minőségétől is függ. Ez alatt azt értjük, hogy az alkalmazott vizsgálati elrendezések és módszerek mennyire voltak alkalmasak az adott kérdés megválaszolására, azaz a vizsgálati körülmények mennyire torzították el a valóságot. A gyógyszervizsgálatokban leggyakrabban a következő minőségi problémák vetődnek fel: helytelen a randomizálás; pontatlan a betegek beválasztási és kizárási feltételeinek meghatározása; elmarad a megfelelő prognosztikus csoportokba sorolás; kicsi a betegszám a kérdés megválaszolásához; nem kielégítő a betegkövetés. A bizonyítékok további jellemzője azok erőssége és egybehangzósága. Ezek a rendelkezésre álló jó minőségű vizsgálatok számára, a megfigyelt hatások nagyságára, az eredmények szórására utalnak, továbbá arra, hogy a vizsgálatok eredményei mennyire mutatnak azonos irányba. A bizonyítékok minősége és ereje alapján a fő csoportokon belül alcsoportok képezhetők.

A jócskán egyszerűsítve leírt hierarchiarendszernek számos változata ismert a klinikai beavatkozások hatásosságának bizonyítására. A változatok elsősorban a bizonyítékok minősége és ereje alapján alkotott alcsoportbeosztásokban térnek el. Ezek nem elvi eltérések. A fontos az, hogy a szisztematikus összefoglalókban és a bizonyítékokon alapuló klinikai irányelvekben a szerzők pontosan megadják a felhasználó részére, hogy mi-

lyen hierarchikus rendszert alkalmaztak a bizonyítékok rangsorolására, továbbá az irányelvek egyes állításai milyen szintű bizonyítékokon nyugszanak. Sajnos a hazai klinikai ajánlásokban ezt a rendszert még csak elenyészően ritkán alkalmazzák. Az Egészségügyi Minisztérium honlapján (www.eum.hu) található, A bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek fejlesztéséhez című dokumentum éppen azt a célt szolgálja, hogy a hazai klinikai irányelvek is egységesen, e nemzetközi elvek szerint kerüljenek kidolgozásra. Az igen részletes összeállításban a bizonyítékhierarchiára és a bizonyítékokon nyugvó irányelvekre vonatkozóan számos további információ lelhető.

Bizonyítékok alkalmazása a napi betegellátás során

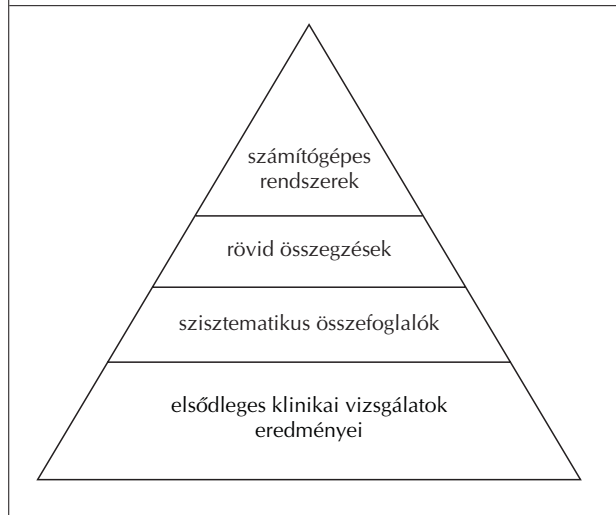
Az egyedi esetek optimális, tudományos szintű ellátása, továbbá az egész betegellátás adminisztratív és költségvetési tervezése, irányítása egyre kifejezettebben igényli a bizonyítékok felhasználását a mindennapi gyakorlatban. Nehézséget jelent azonban a bizonyítékokra alapozott betegellátási ismeretek gyors és felhasználóbarát eljuttatása a gyakorló orvosokhoz és az egészségügyi szervezésben dolgozó szakemberekhez. Az elsődleges bizonyítékok, azaz a közlemények százaianak áttekintése megoldhatatlan a gyakorló orvos számára, minthogy az egyes betegekre fordítható idő korlátozott. Optimális esetben is csak limitált számú, kiemelkedően fontos közlemény tanulmányozására van lehetőség. Az elsődleges információk közvetlen keresése során igen magas az irreleváns információk okozta idővesztéség. A felmérések szerint a betegellátásban dolgozók jelenleg elsősorban kézikönyvekből, továbbá a kollégákkal történt konzultáció útján jutnak az egyes betegek kezelésével kapcsolatosan keresett információhoz. A kézikönyvek gyorsan elavulnak, a konzultációk véleményt, útmutatást adnak, de nem helyettesíthetik a bizonyítékrendszer ismeretét (10).

A bizonyítékokat tehát felhasználóbarát módon kell feldolgozni, a nagyszámú adatot úgy kell tömöríteni, hogy informatív és bizonyító ereje sértetlen maradjon. A bizonyítékok sűrítő, orvosközvetítő feldolgozásának folyamatát az ACP Journal Club szerkesztői cikke (11) egy gúlához hasonlítja, amelynek alapját a tanulmányok eredményei képezik (3. ábra). A következő szintet az összefoglaló, review cikkek jelentik. A korábbi, egy-egy kiemelkedő szakember által írott, személyes gondolatait és beállítást természetesen magán viselő összefoglaló cikkek helyét fokozatosan átvették a nagyobb csoportok által összeállított, statisztikailag értékelt, szigorúan kiegyensúlyozott véleményt közvetítő adatösszesítések. A modern koncepció iskolát te-

A gyógyszer-
vizsgálatok
terén
a legmagasabb
szintű
bizonyítékot
a prospektív,
randomizált,
összehasonlító
vizsgálatok
jelentik.

3. ÁBRA

A bizonyítékok feldolgozásának szintjei az eredmények elsődleges leírásától, a szisztémás összefoglalókon keresztül az eredmények tömörítéséig. A számítógépes rendszerek a betegágy mellett is gyorsan alkalmazhatók



remtő megvalósítója a Cochrane Collaboration, amelyet 1993-ban hoztak létre Oxfordban, és Archie Cochrane-ról neveztek el, aki epidemiológiai tanulmányaiban úttörője volt e modern irányzatnak (12).

A nagyszámú adatot úgy kell tömöríteni, hogy informatív és bizonyító ereje sértetlen maradjon.

Minden egyes Cochrane-áttekintést egy szakmai csoport ír meg. A munkában orvos szakértők mellett epidemiológusok, informatikusok, statisztikusok is részt vesznek. Az adatok összeállításakor különös gondot fordítanak arra, hogy bármely nyelven közzétett, valamennyi dolgozatot értékeljenek. Az értékelés legfontosabb eleme a dolgozatok minőségi elemzése, azaz annak felmérése, hogy az alkalmazott vizsgálati módszer, a beteg beválasztása, az adatok értékelése és közzélése megfelel-e a tudományos követelményeknek. Csak kellő bizonyító erővel rendelkező cikkek kerülnek további feldolgozásra. Természetesen elsősorban randomizált vizsgálatokra építenek, csak ezek hiányában vagy kiegészítésük gyanánt támaszkodnak megfigyelésekre. Valamennyi összefoglaló egy független szakmai bizottság elé kerül további minőségi ellenőrzésre. A szisztematikus áttekintést egy részletes összefoglaló kíséri, amelyben a kérdésfeltevés, a legfontosabb adatok és a következtetés is megtalálható. Ezek az interneten szabadon hozzáférhetők (www.cochranelibrary.com).

A szisztematikus összefoglaló áttekintése a közvetlen betegellátási helyzetben még mindig elfogadhatatlanul sok időt vesz igénybe. Az információk további tömörítését a bizonyítékok kivonatokba történő összegzése jelenti. Ezek csupán a kérdésfeltevést, az eredmények táblázatos megjelenítését és a kezelés számára fontos következtetéseket tartalmazzák, esetleg igen rövid szakmai kommentárral. Az adatokat a szisz-

tematikus összefoglalók elkészítésével megegyező módon elemzik, és a bizonyíték alapú orvoslásban alkalmazott fogalmak szerint adják meg, majd sűrítik a 3. táblázatban példaként bemutatott formába. Természetesen a kezelés mellékhatásai is megjelennek, amit a relatív kockázat emelkedésével jellemeznek. Ma már számos szakma részére rendelkezésre állnak ilyen szintű tartalmú folyóiratok. Sok esetben a tartalom olyan sűrített, hogy kicsiny zsebszámítógépekre is letölthető, és így a betegágy mellett is elérhető. Ezekhez az összegzésekhez általában csak pénzért lehet hozzáférni az interneten. Sajnos, magyar nyelvű változatuk nincs, pedig nagyon sokat segíthetnének a racionális orvoslás gyakorlatának elterjesztésében. Az Egészségügyi Minisztérium támogatásával azonban a közintézmények 2004. június 15-től pályázati úton jogosultságot kaphatnak a Clinical Evidence Online angol nyelvű adatbázis ingyenes használatára. Ezenkívül folyamatban van a BMJ Kiadó Clinical Evidence című kiadványának magyar fordítása is.

A számítógépes adatfeldolgozás természetesen kínálja a szinopszisok összekapcsolását a betegek elektronikus adatlapjával, ami a bizonyítékok felhasználásának a csúcát jelenti. E rendszerek egyelőre a világon mindenütt csak a fejlesztés állapotában vannak; a beteg adataival együtt szolgáltatják a beteg sajátosságaihoz illő bizonyítékháttérrel, lehetőleg a bizonyítékok hierarchikus csoportosításával együtt, és ezt az orvos számításba veheti az optimális kezelési terv kialakításakor. A fejlesztők figyelmeztetnek arra, hogy a számítógépes adatfeldolgozás csak segítséget nyújt az orvosnak, de semmiképpen sem helyettesítheti az orvos-beteg kapcsolatban megjelenő orvosi tudást, tapasztalatot, illetőleg a beteg személyes preferenciáit, amelyek mind fontos tényezői a kezelési döntéseknek (2, 3).

IRODALOM

1. Simon K. Az evidenced based medicine elvei; érdemek és fonák jelenségek. *Orvosi Hetilap* 2000;141:771-6.
2. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JAM, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
3. Glossar. Evidenced-Based Medicine (Deutsche Ausgabe) 1998; 2:67.
4. Haynes RB. Studies, syntheses, synopses, and systems: the „4S” evolution of services for finding current best evidence. *ACP Journal Club* 2001;134: A11-A13.
5. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Eng J Med* 1988;318:1728-33.
6. Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, et al. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ* 1996;312:426-9.
7. Smeets L, Haines A, Ebrahim S. Number needed to treat derived from meta-analyses – sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999;318:1548-51.
8. Egger M, Smith GD. Meta-analysis: potentials and promise. *BMJ* 1997;315:1371-4.
9. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, et al. User's guides to medical literature. XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the user's guides to patient care. *JAMA* 2000;284: 1290-6.
10. Smith R. What clinical information do doctors need? *BMJ* 1996;313:1062-8.
11. Haynes RB. Advances in evidence-based information resources for clinical practice. *J Pharmaceutical Care in Pain and Symptom Control* 1999;7:35-49.
12. Bero L, Drummond R. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and disseminating systemic reviews of the effects of health care. *JAMA* 1995;274:1935-8.