

A Cochrane Együttműködés szerepe a bizonyítékokon alapuló gyógyításban

Lohner Szimonetta dr.^{1,2}, Decsi Tamás dr.^{1,2}

¹ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Magyar Cochrane Tagozat (Igazgató: Decsi Tamás dr.)

² Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Decsi Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Lohner Szimonetta dr.

7623 Pécs, József A u. 7.

E-posta: lohner.szimonetta@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) az egészségügyi kutatás fontos módszerei és a bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM) nélkülözhetetlen pillérei. Egyre hangsúlyosabb szerep jut a bizonyítékokon alapuló gyógyításban az azonos kérdésre választ kereső RCT-k eredményeit módszeresen összegző rendszerezett áttekintő közleményeknek is. A Cochrane Együttműködés elsődleges célja a hétköznapi gyakorlatban tevékenykedő egészségügyi szakemberek munkájának támogatása rendszerezett áttekintő közlemények létrehozása, valamint ilyen közlemények módszertanának fejlesztése révén. Jelen közlemény célja a bizonyíték fogalmának tisztázásán és a bizonyítékok az irányelvekbe való épülésének bemutatásán túl a Cochrane Együttműködés, mint nemzetközi szervezet szerepének és céljainak hangsúlyozása. A kérdés aktualitását az adja, hogy 2014-ben létrejött a Cochrane Együttműködés magyar nemzeti központja, a Magyar Cochrane Tagozat, ami a hazai EBM munkát és oktatást kívánja támogatni.

KULCSSZAVAK ajánlások ereje, bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM), Cochrane Magyarország, meta-analízis, rendszerezett áttekintő közlemény

Minden egyes beteg ellátása során az a legfőbb cél, hogy a döntések a legmegbízhatóbb tudományos eredmények ismeretében, az egyéni klinikai tapasztalat felhasználásával, a konkrét beteg számára a legmegfelelőbb módon szülessenek. Az evidenciákon (szabatos magyar fordításban: bizonyítékokon) alapuló orvoslás (EBM) abban kíván támogatást nyújtani számunkra, hogy az egyes egészségügyi beavatkozások hatásának a megítélésakor minimális legyen a hibás következtetések száma, az egészségügyi döntések valóban a rendelkezésre álló legjobb bizonyítékok alapján szülessenek.

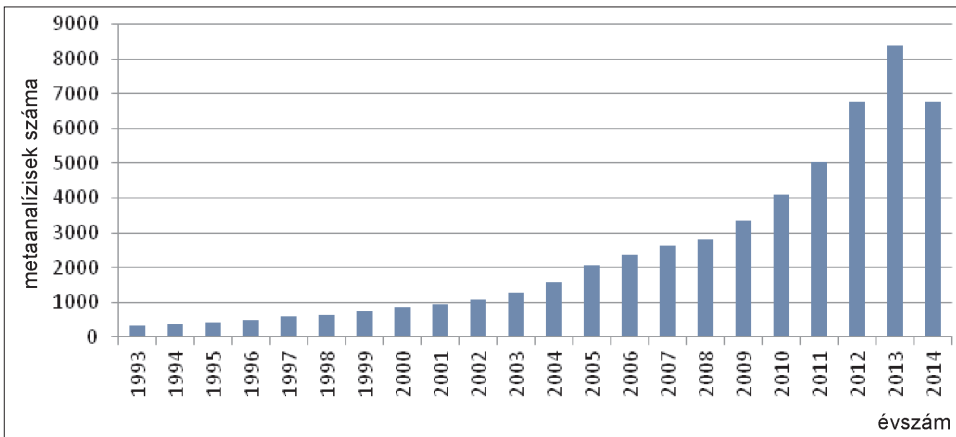
Mit jelent a bizonyíték?

A jó minőségű vizsgálatok eredményei jelentik a bizonyítékokat, amelyek egy jól működő egészségügyi rendszerben részét kell, hogy képezzék az orvosi döntéshozatalnak. A bizonyítékok az orvosi gyakorlatba történő beépülése útján biztosíthatjuk, hogy a klinikai kutatás ne öncélú legyen, hanem a betegek érdekeit szolgálja.

Az elmúlt évtizedekben jelentősen megszaporodott a klinikai vizsgálatok száma, szinte robbanásszerűen nőtt meg a rendelkezésre álló tudásanyag.

Ennek következményeképpen egy újfajta feladattal kell szembesülnünk: a döntéshozatal folyamatában már nem támaszkodhatunk egyetlen, szelektíven kiválasztott vizsgálat eredményére, hanem összefoglalóan kell tekintenünk az adott témakörben rendelkezésre álló vizsgálatok egészére, figyelembe véve az esetlegesen ellentmondásos eredményeket szolgáltató vizsgálatok minőségbeli különbségeit is. A betegágy mellett dolgozó szakember számára ez kétségtelenül nagyon nehéz, mármár megoldhatatlan feladat.

A rendszerezett áttekintő közlemények ezt a terhet próbálják levenni a vállunkról: összefoglalják az egy adott témában rendelkezésre álló szakirodalmat, megítélik, hogy mennyire megbízhatók az egyes vizsgálatok eredményei, és hogy milyen mértékben támaszkodhatunk rájuk a betegágy mellett meghozott döntéseknél. Ha egy beteg ellátása során megfogalmazódik egy olyan kérdés, amire gyors választ szeretnénk adni a legfrissebb és legmegbízhatóbb információk figyelembevételével, a rendszerezett áttekintő közlemény(ek) eredményeinek áttekintése jelenti a leghatékonyabb megoldást. Mára egyre szélesebb területen és nagyobb számban állnak rendelkezésre az eredmények statisztikai összegzését (metaanalízist) is tartalmazó rendszerezett áttekintő közlemények (1. ábra).



1. ábra: A MEDLINE adatbázisban megjelenő metaanalízisek száma évenkénti bontásban. (A keresést 2015 áprilisában végeztük az Ovid Medline adatbázisban, „Közleménytípus” és „Publikáció éve” limitációk alkalmazásával)

A bizonyítékok megjelenése a szakmai ajánlásokban

Ma már széles körben elfogadott az a nézet, miszerint a jó minőségű ajánlások a rendelkezésre álló legmagasabb szintű bizonyítékok alapján kell, hogy készüljenek. Szintén elvárás, hogy az irányelvek olvasói megbizonyosodhassanak arról, hogy egy-egy ajánlás milyen szintű evidencia alapján fogalmazódott meg.

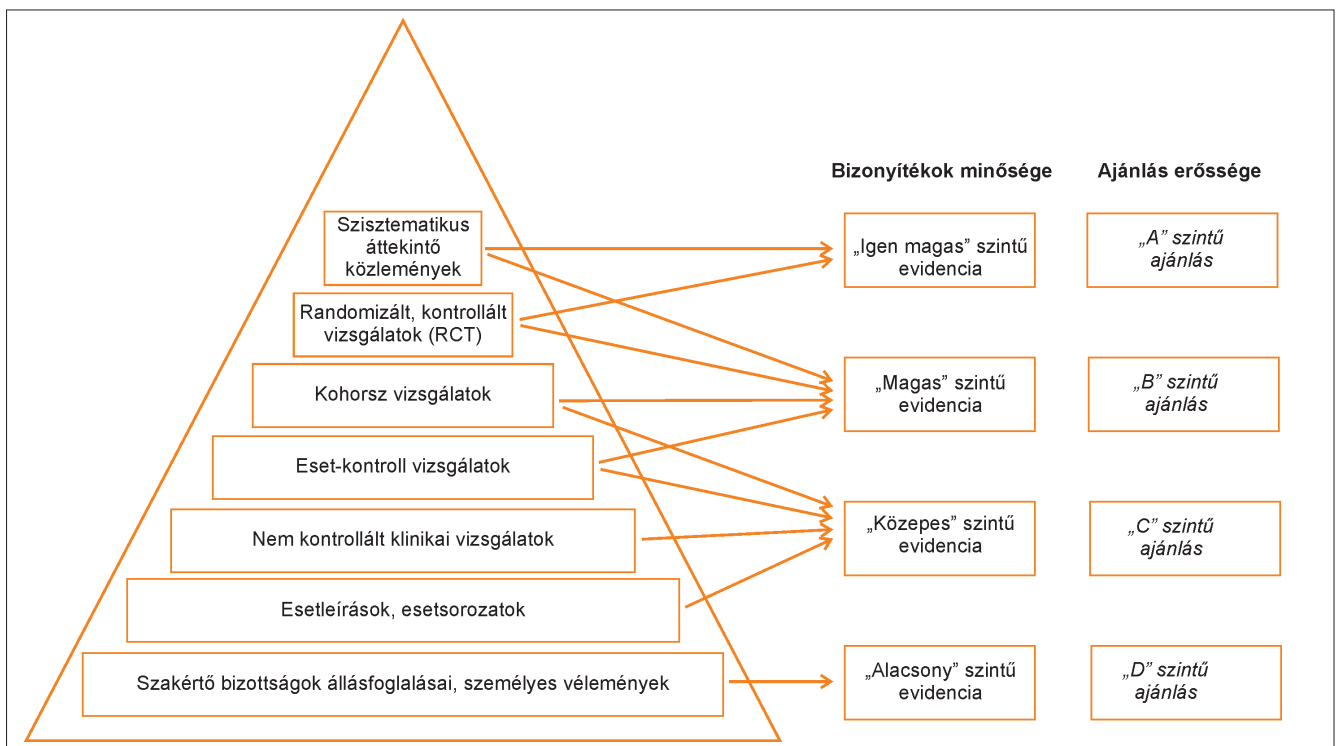
Az ajánlás készítésének folyamatában először mindig a rendelkezésre álló *bizonyíték szintjét*, minőségét („level of evidence”, „quality of evidence”) kell megítélni. Erre különböző szakmai társaságok

eltérő rendszereket használnak (pl. széles körben használt a SIGN rendszer, ami egy 1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4 skálát használ az bizonyítékok erejének meghatározására)(1); a különböző jelölések alapvetően az „igen magas”, „magas”, „közepes” és „alacsony” szintű evidenciakategóriákat fejezik ki (2. ábra).

A különböző vizsgálatok módszertanuk, a bennük rejlő információ minősége alapján hierarchikus sorrendbe rendezhetők, ezt

reprezentálja az ún. evidenciapiramis (2. ábra). A hierarchia csúcsán a több, jó minőségű randomizált, kontrollált vizsgálat (RCT) eredményeit módszeresen, sok esetben statisztikai módszerek segítségével is összegző rendszerezett áttekintő közlemények állnak.

A bizonyíték minőségét nagyban meghatározza a vizsgálati módszer, vagyis, hogy az evidenciapiramisban magasan (pl. RCT) vagy lejjebb elhelyezkedő vizsgálati formáról (pl. megfigyeléses vizsgálat) van-e szó. A vizsgálati módszer azonban csak egy kiindulási pontot jelent a bizonyíték szintjének a megítéléséhez, az adott vizsgálat rosszabb értékelést kaphat, ha:



2. ábra: Az evidencia beépülése a szakmai ajánlásokba



- I. a vizsgálat részletes áttanulmányozása során fény derül olyan hiányosságokra, melyek a kezelés hatásának megítélését torzíthatják (pl. nem teljesen volt titkos, hogy ki került a kezelt és ki a kontroll csoportba, vagy jelentősen csökkent a követett betegek száma);
- II. inkonzisztensek egy adott kezelés hatását vizsgáló különböző vizsgálatok eredményei;
- III. a bizonyíték közvetett összehasonlításból származik (pl. előbb egyik, majd a másik hatóanyag hatékonyságát vetették össze a placebóból, majd a két hatóanyag hatásának nagyságát indirekt módon vetik össze);
- IV. a rendelkezésre álló vizsgálatok alacsony elemszáma és az alacsony eseménygyakoriság miatt széles a megbízhatósági tartomány (konfidencia intervallum);
- V. fennáll a publikációs torzítás lehetősége (elsősorban annak a gyanúja, hogy az adott területen nem publikálták a negatív eredményt adó vizsgálatokat) (2).

Az adott klinikai kérdés tekintetében rendelkezésre álló bizonyíték minőségétől függ az *ajánlások szintje, erőssége* („grade of recommendation”) (2. ábra), ami azt fejezi ki, hogy az adott ajánlások mennyire megbízható adatokon alapulnak (és teljesen függetlenek attól a ténytől, hogy az adott kérdés klinikai szempontból mennyire tekinthető relevánsnak).

Mit jelent az, ha egy ajánlás erős? A klinikus számára ez azt jelenti, hogy a betegek többsége az adott kezelést kell, hogy kapja. A beteg számára azt, hogy hasonló helyzetben levő betegek zöme az adott kezelést választaná.

Mit jelent az, ha gyenge egy ajánlás? A klinikus számára ez azt jelenti, hogy más-más döntés lehet megfelelő az egyes betegek számára, tehát a saját egyéni tapasztalatok és a beteg egyéni preferenciáinak a figyelembevételével kell a döntést meghozni. A kezelés nem egyértelműen jó minden beteg számára, ezért a konkrét helyzet ismeretében, az egyéni körülmények figyelembevételével gondos mérlegelés szükséges. A gyenge ajánlás a beteg szemszögéből nézve pedig azt jelenti, hogy bár a betegek többsége az adott kezelést választaná, sokan vannak olyanok is, akik nem (3).

Az ajánlások erősségének számszerűsítésére gyakran használunk egy négy szintű skálát A-D-ig: „A” jelöli a legerősebb ajánlásokat, ahol a beavatkozás előnye messze meghaladja kockázatát, „B” szintén erős ajánlás, a beavatkozás előnye meghaladja az elmaradás kockázatát. A „C” és „D” erősségű ajánlások alapját képező beavatkozások rutinszerűen nem javasolhatóak.

Mitől „rendszerezett (szisztematikus)” egy áttekintő közlemény, és miért jó ez?

A „hagyományos”, narratív jellegű összefoglaló közlemények szelektív módon összegyűjtött vizsgálati eredmények alapján mutatják be a kiválasztott témát. Az ilyen jellegű munka sajnos nem mindig mentes a szubjektív hatásoktól, ami a valóság kisebb-nagyobb mértékű torzítását (angol szakkifejezéssel: „bias”) eredményezheti.

A legmagasabb szintű bizonyíték forrásul szolgáló rendszerezett áttekintő közlemények szigorú módszertani előírások szerint készülnek. A rendszerezett áttekintő közlemények alapjául elsősorban a randomizált, kontrollált vizsgálatok képezik, ugyanis a randomizálás és vakka tétel olyan vizsgálati elrendezés, ami a szisztematikus hibát (az eredményeket torzító hatásokat) minimálisra csökkenti.

A szisztematikus irodalomkeresés fő célja a torzító hatások kiküszöbölése és egy adott egészségügyi kérdés a lehető legobjektívebb módon történő bemutatása.

A Cochrane Együttműködés

Az 1993-ban alapított nemzetközi szervezet jelentős szerepet tölt be a rendszerezett áttekintő közlemények módszertanának fejlesztésében, valamint az ilyen közlemények elkészítésében.

A kollaboráció munkájának háttérét az a felismerés képezi, hogy hatalmas a diszkrépancia a vizsgálati eredmények egyre növekvő száma és a rendelkezésre álló idő között, amit az egészségügyben dolgozó szakemberek közlemények olvasására tudnak fordítani. Az összefoglaló közlemények lehetővé teszik, hogy egyszerre nagy mennyiségű irodalmat tekintsünk át egy adott témában.



A Cochrane logo egy 1989-ben íródott metaanalízis eredményét bemutató, ún. blobogram (másik közkeletű angol szakkifejezéssel: „forest plot”). A magzati tüdőérlelés céljából, fenyegető koraszülés esetén alkalmazott szteroidkezelés hatásait elemző hét vizsgálat

eredményeinek statisztikai összegzésével igazolták az egyszerű és költséghatékony beavatkozás hasznát. A metaanalízis alapját képező vizsgálatok már 1981-ben olvashatók voltak, de mivel csak 8 évvel később készült el a hasznát egyértelműen igazoló metaanalízis, évekig halasztódott az intervenció gyakorlati alkalmazásának bevezetése (4). A logo arra a tényre kívánja felhívni a figyelmet, hogy az egyre áttekinthetlenebb mennyiségű és



változó minőségű egészségügyi információ, a betegek érdekében, szükségessé teszi az információ egy újfajta kezelését: a rendszerezett irodalmi áttekintést és meta-analízist.

Az első Cochrane Központ 1992-ben jött létre Oxford-ban, egy évvel később pedig megalakult a Cochrane Kollaboráció.

Ma ez a nonprofit szervezet kb. 18 000 kutató, orvos, betegjogi képviselő és egészségügyi döntéshozó közreműködésével tevékenykedik, akik együttes erővel törekszenek a prevenció, terápia és rehabilitáció területein a megbízható és aktuális ismeretek összefoglalására.

Szerkezetét tekintve, a Cochrane Együttműködés a világ különböző pontjain elhelyezkedő egységekből áll, egy demokratikusan megválasztott kormányzó csoport („Steering Group”) irányítja. (Részletes információ található a Cochrane Kollaboráció felépítéséről a következő oldalon: <http://www.cochrane.org/contact/entities.htm>).

Jelenleg 53, ún. Review Group felelős a szisztematikus áttekintő közlemények létrehozásáért és aktualizálásáért, ezek mindegyike egy adott szakterületre (pl. Airways Group; Childhood Cancer Group; Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group) specializálódott. A Cochrane áttekintő közleményeket általában multidiszciplináris (szakorvosok, az irodalomkeresés módszertanát, a klinikai epidemiológiát vagy a statisztikát jól ismerő szakemberek stb.), legtöbbször nemzetközi csapat készíti. A Review Groupok szerkesztői tervezik és koordinálják a munkát, és felelősek a Cochrane áttekintő közlemények magas minőségért (5).

A Magyar Cochrane Tagozat

A Cochrane Centrumok és Tagozatok fő feladata a Cochrane Együttműködés tevékenységének támogatása az egyes országokban. A Magyar Cochrane Tagozat a következő tevékenységek révén járul hozzá a nemzetközi Cochrane Együttműködés munkájához:

- Továbbképzéseket szervez, ahol a résztvevők megismerkedhetnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás alapvető fogalmaival, a szisztematikus irodalomkeresés és a rendszerezett áttekintő közlemények készítésének módszertanával, valamint elsajátíthatják azon készségeket, amik szükségesek egy vizsgálat minőségének, egy irányelv szintjének a megítéléséhez.
- A Cochrane Együttműködés tevékenységét és ennek jelentőségét kurzusok, előadások, publikációk formájában ismerteti meg a nyilvánossággal.
- Az érdeklődők számára hozzáférhetővé teszi a Cochrane áttekintő közleményeket.
- Célja összefogni és támogatni a Cochrane Együttműködés munkájában részt vevő vagy részvételt tervező magyar orvosokat, egészségügyi dolgozókat, kutatókat és egyéb szakembereket.
- Nyelvi szolgáltatásokat nyújt (ez egyrészt magyar közlemények adatainak angolra fordítását jelenti Cochrane áttekintő közleményekhez, másrészt Cochrane összefoglalók lefordítását és publikálását magyar nyelven).
- Tevékenyen hozzájárul a hazai szerzőségű Cochrane áttekintő közlemények számának növekedéséhez.

Summary

The role of the Cochrane Collaboration in evidence-based health care

Lohner Sz¹, Decsi T². ¹Hungarian Branch of the German Cochrane Centre, Medical Center of the University of Pécs, ²Department of Paediatrics, Medical Center of the University of Pécs

SUMMARY Randomized controlled trials (RCTs) are important tools of medical research and keystones of evidence-based medicine (EBM). Due to the increasing number of RCTs, there is a growing need for systematic reviews summarizing results of studies investigating the same question. The main purpose of The Cochrane Collaboration is to develop systematic reviews of the strongest evidence available about healthcare interventions and to improve the methodology of conducting a systematic review. The present paper aims not only to discuss the terminology of evidence and the process of evidence getting incorporated into guidelines, but also to emphasize the basic role of the Cochrane Collaboration in evidence-based medicine. Our report is prompted also by the Cochrane announcement of the official opening of a new Cochrane branch in Hungary in 2014. The Hungarian Cochrane Branch will promote evidence-informed decision making in health care by producing systematic reviews, as well as providing support and training to health professionals interested in EBM.

KEYWORDS Cochrane Hungary, evidence based medicine, grade of recommendation, meta-analysis, systematic reviews

Irodalom

1. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001 Aug 11;323(7308):334-6.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):995-8



3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008 May 10;336(7652):1049-51
4. Schwarzer G, Timmer A, Galandi D, Antes G, Schumacher M: Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien, Publikationsbias und evidenzbasierte Medizin. In: Schumacher M, Schulgen G: *Methodik klinischer Studien*. Springer 2008, pp 129-160 (ISBN 978-3-540-85136-3)
5. Blümle A, Meerpohl J, Wolff R, Antes G: Evidenzbasierte Medizin und systematische Übersichtsarbeiten - Die Rolle der Cochrane Collaboration. *Der MKG-Chirurg* 2009; 2 (2): 86-92.

Útravaló tudnivaló

- A jó minőségű randomizált, kontrollált vizsgálatok eredményeit összegző Cochrane szisztematikus áttekintő közlemények erős, „A” szintű ajánlások alapjául szolgálnak.

Tesztkérdések

1. Melyik állítás HAMIS?

- a) Az evidenciapiramis csúcán a legmegbízhatóbb eredményt adó vizsgálatok helyezkednek el.
- b) A Cochrane Együttműködés tagjai közül vannak, akik a szisztematikus áttekintő közlemények készítésében, mások a módszertani fejlesztésben vesznek részt.
- c) Az ajánlás erőssége attól függ, hogy az adott kérdés klinikai szempontból mennyire releváns.
- d) Az erős ajánlás a beteg számára azt jelenti, hogy hasonló helyzetben levő betegek többsége az adott kezelést választaná.

2. Mi IGAZ a szisztematikus áttekintő közleményre?

- a) Szubjektív módszerrel gyűjti össze és értékeli az információt.
- b) Minimálisra csökkenti azokat a hatásokat, melyek az eredményeket torzíthatják.
- c) Az evidenciapiramisban alacsonyan helyezkedik el.
- d) Gyorsan elkészíthető.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.

TALLÓZÓ

Az emulgeálószeres károsan hatnak a bél mikrobiomra, hajlamosítanak colitis és metabolikus szindrómára

Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome

Benoit Chassaing, Omry Koren, Julia K. Goodrich, Angela C. Poole, Shanthi Srinivasan, Ruth E. Ley & Andrew T. Gewirtz
Nature 519, 92–96 (05 March 2015) doi:10.1038/nature14232

Béres Nóra Judit dr.

Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

Az utóbbi időben egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a mikrobiom-gazdaszervezet egyensúlyának egyes krónikus betegségek, így a gyulladá-

ssos bélbetegségek patomechanizmusában. A munkacsoport azt vizsgálja, hogyan befolyásolják ezt az egyensúlyt az emulgeálószeres (karboximetilcellulóz, poliszorbát 80). Az emulgeálószeres vad típusú és IL10 -/- colitises egérmodellben csökkenték a nyálkahártyát a bélbaktériumoktól védő nyáknak a mennyiségét, illetve ezáltal csökkent a nyálkahártya és a baktériumok közti távolság, megnőtt a bakteriális transzlokáció. Összességében a baktériumok száma nem változott, azonban nőtt a nyálkahártya adhezív fajok mennyisége, csökkent a bakteriális diverzitás, csökkent a protektív, míg nőtt a proinflammatorikus fajok mennyisége. Az egérmodellben nőtt az emulgeálószeres hatására a colitis incidenciája, súlyossága mind makro-, mind mikroszkóposan.

Összességében elmondható, hogy ezek a szerek megzavarják a nyák barrier védő funkcióját, amely tényezők szerepet játszhatnak a gyulladássos bélbetegségek patomechanizmusában.