

A gyógyszerterápia bizonyítékokon és gyógyszeradatbázisokon alapuló értékelésének gyakorlata

Szerkesztette

Botz Lajos

A tananyag szerzői

Botz Lajos
Háber Ágota
Fittler András
Takács Gábor



**„Megújuló gyógyszerészi kompetenciák
gyakorlatorientált elsajátítását szolgáló digitális tananyagok fejlesztése
magyar és angol nyelven,
az egyetemi oktatók felkészítése a 21. század oktatási kihívásaira”
Azonosítószám: TÁMOP-4.1.2.A/1-11/1-2011-0016**

Pécsi Tudományegyetem – Pécs, 2014

© Botz Lajos, Fittler András, Takács Gábor, Háber Ágota

A projekt az Európai Unió támogatásával
az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg

Kézirat lezárva: 2014. március 31.

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Felelős kiadó: Pécsi Tudományegyetem

Felelős szerkesztő: Dr. Botz Lajos

Egyéb fejlesztők: Horváth Judit

Műszaki szerkesztő: Czulák Szilvia és Bencze Zsolt

Lektorálta: Dr. Télessy István

ISBN 978-963-642-623-1

Terjedelem: 147 oldal

Tartalom

Bevezetés (Botz Lajos)	9
1. Gyógyszerekkel szemben támasztott követelmények fejlődése és értékelésük új szakmai és gazdasági szempontjai (Botz Lajos)	10
1.1 A gyógyszerekkel szemben támasztott követelmények fejlődése.....	10
1.2 Gyógyszerek értékelésének új szakmai és gazdasági szempontjait meghatározó okok.....	12
2. Vizsgálati típusok és elrendezések. Mega-trial, szisztematikus elemzés (Háber Ágota)	15
2.1 Vizsgálati típusok és elrendezések	15
2.1.1 Beavatkozással nem járó/megfigyeléses/obszervációs vizsgálatok.....	16
2.1.2 Beavatkozással járó/intervenciós/klinikai vizsgálatok.....	18
2.2 A humán klinikaivizsgálatok meghatározó alkotóelemei	20
2.2.1 Vizsgálati célkitűzések és változók.....	20
2.2.2 Célcsoport/vizsgálati populáció	21
2.2.3 Vizsgálati elrendezések, csoportképzés	23
2.3 Mega-trial	24
2.4 Szisztematikus elemzés (Metaanalízis)	25
3. A tudományos bizonyítékok szerepe a gyógyításban és a gyógyszerterápiánál (Botz Lajos)	26
4. Bizonyítékokon alapuló gyógyszerértékelés szakmai és gazdasági elemzésének új ismeretanyagai (Botz Lajos)	29
4.1 A bizonyítékokon alapuló orvoslás és gyógyszerértékelés eszközrendszere; a bizonyítékok tipizálása és összehasonlítása	29
4.2 A gyógyszerértékelések során is használt metodikai paraméterek	31
5. A Cochrane elemzés (Botz Lajos)	36
5.1 Problémafelvetés, célkitűzés	38
5.2 Az elemzés kritérium feltételeinek meghatározása	38
5.2.1 Elemzett tanulmányokra vonatkozóan	38
5.2.2 Résztvevőkre vonatkozóan.....	38
5.2.3 Kezeléssel kapcsolatban.....	39
5.2.4 Kimenet mérésére vonatkozóan	40
5.3 Kutatási stratégia	41
5.4 Értékelési metodika	41
5.5 Tanulmányok összegyűjtése és leírása	42
5.6 Minőséget jelző paraméterek értékelése.....	42
5.7 Eredmények összegzése és bemutatása, terápia kimenetének számszerűsítése	43
5.8 Eredmények gyakorlati interpretálása.....	46

5.9	Levont konklúziók klinikai relevanciái.	46
5.10	Lehetséges konfliktusok számbavétele.	47
5.11	Kommentárok és kritikai észrevételek.....	47
5.12	Összegző megállapítások a Cochrane elemzéssel kapcsolatban.....	47
6.	A gyógyszerterápia objektív értékelésére alkalmazott egyéb metodikák (SOJA, döntési fa) (Takács Gábor).....	52
6.1	A gyógyszerválasztást befolyásoló tényezők.....	52
6.2	Mátrix modellek.....	53
6.3	A SOJA (System of Objectified Judgement Analysis) módszertana	53
6.3.1	Elérhető gyógyszerformák.....	54
6.3.2	Indikációk száma	54
6.3.3	Farmakokinetika	55
6.3.4	Interakciók	55
6.3.5	Trough/peak arány	55
6.3.6	Hatásosság	56
6.3.7	Mellékhatás.....	56
6.3.8	Adagolás gyakorisága.....	56
6.3.9	Publikált adatok (dokumentáció).....	56
6.3.10	Klinikai végpontokra gyakorolt hatás.....	56
6.3.11	Eredmények	57
6.4	Az InforMatrix módszertana.....	58
6.5	Döntési analízis.....	59
6.5.1	Döntési fa.....	59
6.5.2	Az egészség-gazdaságtani modellezés	59
6.5.3	Döntési fa modell.....	60
7.	A különböző elemzések során kapott eredmények adaptálása és a bemutatott módszerek előnyei és hátrányai (Botz Lajos)	64
7.1.	Különböző nemzetközi elemzések eredményeinek összevetése és hazai alkalmazhatóságuk megítélése.....	64
7.2.	A bizonyítékokon alapuló orvoslás módszerét alkalmazó szakember strukturált kérésfelvetése a gyakorlati alkalmazások során.	65
7.3.	A bizonyítékokon alapuló gyógyszerértékelés előnyei és hátrányai.....	70
8.	Internetes adatbázisok megismerése, szakmai hitelesség ismérvei (Fittler András)	74
8.1	Bizonyítékok hatékony felkutatása.....	74
8.2	Az internetes Evidence Based Medicine adatbázisok általános alkalmazásáról.....	78
8.3	Internetes EBM adatbázisok részletes ismertetése	80
8.3.1	Hogyan használjam a The Cochrane Library-t?	80

8.3.2	Hogyan használjam a PubMed-et?	83
8.4	További ingyenesen hozzáférhető EBP források az interneten	84
8.4.1	Bandolier	84
8.4.2	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	84
8.4.3	National Guideline Clearinghouse	84
8.5	Előfizetést igénylő online EBM adatbázisok	84
8.5.1	EMBASE Elsevier	84
8.5.2	UpToDate	85
8.6	A bizonyítékonon alapuló orvoslás egyes meghatározó folyóiratai	85
8.6.1	BMJ Evidence-Based Medicine (BMJ-EBM)	85
8.6.2	Journal of Evidence-Based Medicine (JEBM).....	85
9.	Internetes adatbázisok alkalmazása egyedi gyógyszerterápiás problémák megoldására: az adatbázisok találati listaelemeinek rövid kritikus értékelése (Fittler András)	87
9.1	A vizsgált közlemény által feldolgozott kérdés	87
9.2	Betegközpontú kimenetek és elsődleges végpontok	87
9.3	A vizsgálatok kivitelezésének és eredményeinek jósága	89
10.	Gyakorlati klinikai kérdésre adott mintaelemzés: A BAO elveken nyugvó Cochrane elemzés bemutatása a közönséges meghűlés antibiotikum-terápia példáján (Botz Lajos)	91
10.1	Célkitűzés (objectives)	92
10.2	Az elemzés kritérium feltételeinek meghatározása	92
10.2.1	Elemzett tanulmányokra vonatkozóan	92
10.2.2	Részrtvevőkre vonatkozóan.....	93
10.2.3	Kezeléssel kapcsolatban.....	93
10.2.4	Kimenet mérése tekintetében	93
10.3	Kutatási stratégia a tanulmányok meghatározására.....	94
10.4	Értékelési metodika	94
10.5	Tanulmányok leírása / ismertetése	94
10.6	Minőséget jelző paraméterek értékelése.....	95
10.7	Eredmények.....	95
10.8	Megvitatás	97
10.9	Konklúziók	98
10.9.1	Gyakorlati következtetés	98
10.9.2	Következtetés a kutatás számára	98
10.10	Konfliktusok.....	98
10.11	Összegzés (synopsis).....	98
10.12	Kommentárok és kritikai észrevételek	98

11. Gyakorlati klinikai kérdésre adott mintaelemzés: Az antidepresszáns készítmények SOJA értékelése (Takács Gábor)	100
11.1 Az antidepresszáns készítmények objektív, szisztematikus elemzése	100
11.2 Szakmai kritériumok major depresszióban alkalmazott antidepresszánsok esetén	100
11.2.1 Hivatalos indikációk száma	100
11.2.2 Farmakokinetika	101
11.2.3 Gyógyszerinterakciók	101
11.2.4 Adagolási gyakoriság	102
11.2.5 Klinikai hatásosság	102
11.2.6 Antidepresszáns hatás kialakulásának ideje	104
11.2.7 Mellékhatások	104
11.2.8 Megvonási reakciók	104
11.2.9 Toxicitás túladagoláskor	105
11.2.10 Fogyasztói ár	105
11.2.11 Dokumentáció (publikált adatok)	106
11.3 A kritériumok súlyozása	106
12. Gyakorlati klinikai kérdésre adott mintaelemzés: Terápiás alternatívák klinikai hatékonyságának összevetése a herpes labialis (ajakherpez) kezelésénél (Fittler András)	108
12.1 EBM esettanulmány: Rekurrens herpes labialis kezelése és a fellángolások megelőzése	108
12.1.1 Esettanulmány ismertetése	108
12.1.2 Az ajakherpez kórismertetének rövid bemutatása	108
12.2 A bizonyítékokon alapuló gyógyszerészet gyakorlati lépéseinek végrehajtása	110
12.2.1 Első lépés: Releváns és jól megválaszolható kérdés megfogalmazása	111
12.2.2 Második lépés: Az ajakherpez kezelésére alkalmazott gyógyszeres és alternatív gyógymódok felkutatása és előzetes értékelése	112
12.2.3 A herpes labialis kezelésére alkalmazható gyógyszeres és alternatív terápiás módszerek összefoglalása	115
12.2.4 Harmadik lépés: Közlemények kritikus értékelése	119
13. Önértékelő kérdések és megoldások. Egyéni feladatok értékelése: konzultáció	123
14. Irodalomjegyzék	132
14.1 Gyógyszerekkel szemben támasztott követelmények fejlődése és értékelésük új szakmai és gazdasági szempontjai	132
14.2 Vizsgálati típusok és elrendezések. Mega-trial, szisztematikus elemzés	134
14.3 A tudományos bizonyítékok szerepe a gyógyításban és a gyógyszerterápiánál	135

14.4	Bizonyítékokon alapuló gyógyszerértékelés szakmai és gazdasági elemzésének új ismeretanyagai	137
14.5	A Cochrane elemzés	138
14.6	A gyógyszerterápia objektív értékelésére alkalmazott egyéb metodikák (SOJA, döntési fa)	139
14.7	A különböző elemzések során kapott eredmények adaptálása és a bemutatott módszerek előnyei és hátrányai	140
14.8	Internetes adatbázisok megismerése, szakmai hitelesség ismérvei	141
14.9	Internetes adatbázisok alkalmazása egyedi gyógyszerterápiás problémák megoldására: az adatbázisok találati listaelemeinek rövid kritikus értékelése	142
14.10	Gyakorlati klinikai kérdésre adott mintaelemzés: A BAO elveken nyugvó Cochrane elemzés bemutatása a közönséges meghűlés antibiotikum-terápia példáján	143
14.11	Gyakorlati klinikai kérdésre adott mintaelemzés: Az antidepresszáns készítmények SOJA értékelése	144
14.12	Gyakorlati klinikai kérdésre adott mintaelemzés: Terápiás alternatívák klinikai hatékonyságának összevetése a herpesz labialis (ajakherpesz) kezelésénél	146

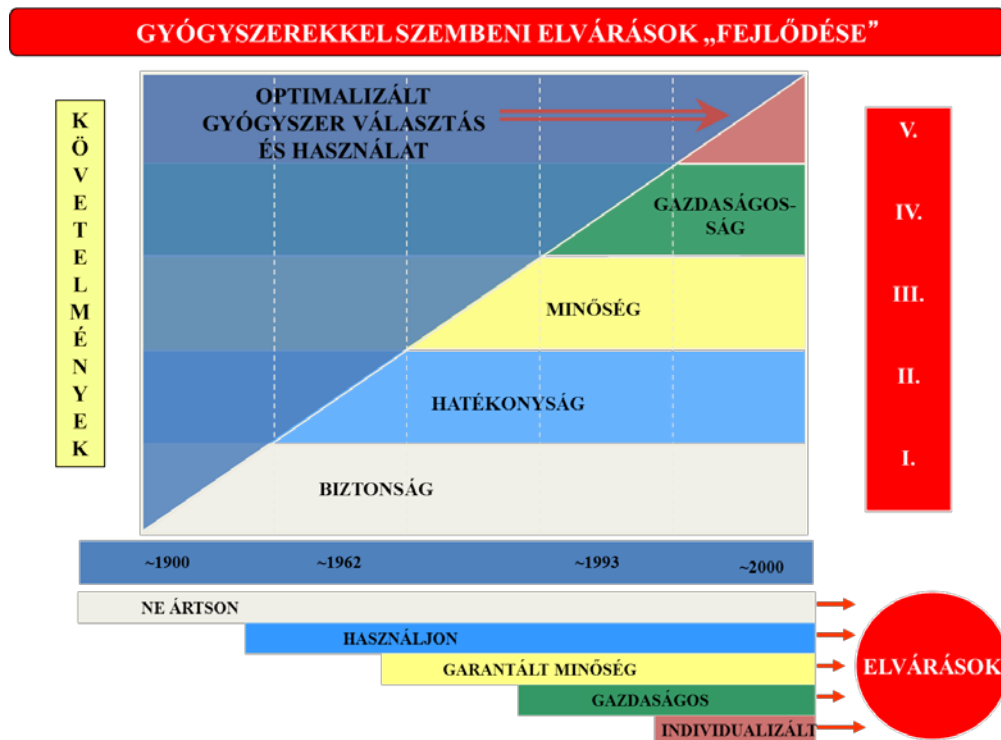
Bevezetés (Botz Lajos)

Az egészségügyi ellátások során alkalmazott beavatkozásokkal szemben alapvető követelménnyé vált napjainkra, hogy azok az adott kezelésre vonatkozó teljes tudományos ismeretanyag figyelembevételével kialakított legjobb, hiteles és objektív döntésen alapuljanak. Mivel a beavatkozások közé tartozik a betegek gyógyszeres kezelése is, ezért a gyógyszerészek számára is szükséges ennek az ismeretanyagnak az elsajátítása. Így a közvetlen lakossági gyógyszerellátás és a kórházi, klinikai gyógyszerészet területén dolgozó gyakorló gyógyszerészekkel szemben is indokolt elvárás, hogy szakmailag hiteles felkészültséggel tudják megítélni és értelmezni a gyógyszerek bevezetésekor ismert **hatásosság** (azaz "efficacy", mely megmutatja, hogy miként működik a készítmény kontrollált feltételek között) mellett milyen a terápiás gyakorlat valós eseményterében, a nagyobb számú kezelt betegpopulációnál a gyógyszerelés **eredményessége** (azaz "effectiveness", mely megmutatja miként működik a készítmény a napi gyakorlatban, a kontrollált humán klinikai vizsgálati körülményekkel szemben). Az utóbbi évtizedekben kialakult metodikák során alkalmazott, a terápia eredményességének kifejezésére képzett adatok, mutatók megismerése szintén elengedhetetlen. Ráadásul ezek az értékek (pl. szükséges kezelendő betegszám, stb.) éppen a tengernyi, sok esetben ellentmondásos vizsgálatokat, közleményeket követni sem képes gyakorló szakemberek számára készültek, mivel arra többnyire sem speciális felkészültségük sem idejük nincs. Ismeretük azért is fontos továbbá, mert szinte nap mint nap találkozunk velük minden gyakorló orvos és gyógyszerész. Valószínűleg már találkozott az olvasó is különböző gyógyszerismertető anyagokban, egy-egy gyógyszeresterápia leírásában olyan értékekkel, mint például RR, OR. Vajon megnyugtatónak érezték, hogy minden szakmai kétséget kizáróan helyesen is értelmezik-e? Vajon elégnék találták-e az anyagban kifejtett értelmező magyarázatokat - amennyiben ilyen egyáltalán volt -? Ebbe az ismeretanyagba bevezető jegyzetünk első felében azt mutatjuk be, hogy milyen kiváltó okok vezettek a gyógyszerválasztás és alkalmazás gondjainak felismeréséhez; továbbá azt is, hogy ezek alapján milyen metodikai fejlesztések indultak el. A következő fejezetekben egy gyógyszerről rendelkezésre álló ismeretanyag értékelésének módszertanát sajátítjuk el, megismerve a konkrét metodikai paraméterek (OR, NNT, NNH, stb.) képzését és azok értelmezését, a gyógyszerterápia eredményességének kifejezésére vonatkozó alkalmasságukat és korlátaikat. Ezen ismeretanyaggal könnyen kivitelezhető és gyors eligazodás készségét és képességét lehet megszerezni, melynek rutinszerű alkalmazásával egy gyakorló gyógyszerésztől elvárható hiteles szakmai álláspontot fog átadni munkája során a betegek (fogyasztók) és orvosok számára az olvasó.

1. Gyógyszerekkel szemben támasztott követelmények fejlődése és értékelésük új szakmai és gazdasági szempontjai (Botz Lajos)

1.1 A gyógyszerekkel szemben támasztott követelmények fejlődése.

A gyógyszerekkel szemben támasztott követelmények, elvárások megfogalmazása közel sem számít "ösi", tradicionális szakmai kritériumnak. Évszázadokon át a gyógyszerkönyvek voltak hivatottak arra, hogy a gyógyszertárakban készült, empirikus úton megismert vagy csak vélt hatású készítmények kémiai, tisztasági minőségét szavatolja. A gyógyszeripar huszadik század elején kezdődött előretörése szükségszerűen kiváltotta a tömegessé vált ipari termékek minőségének ellenőrzését ("legalább a gyógyszerre írt összetétel és minőség ellenőrzött legyen"). A múlt század első évtizedeiben a gyógyszerektől megkívánt -hivatalosan regisztrált- követelmények legfeljebb a **biztonságra** (safety), azaz a "ne ártson" garantálására szorítkoztak. Hazánkban elsők között 1927-ben vezették be gyógyszerek minőségi ellenőrzését. Ezt a feladatot akkor Országos Közegészségügyi Intézet (OKI) látta el. Azonban az ellenőrzés első évében a bevizsgált készítmények közül 92% nem felelt meg a minőségi követelményeknek. Ez is arra mutat rá, hogy hosszabb út vezetett el a ma ismert átfogó gyógyszerkövetelményekhez. A hatásosság és hatékonyság szakmai kritériumainak első megfogalmazásatulajdonképpen a negyvenes-ötvenes évektől jelent meg. Jelentős lökést adott a **hatékonysági** (efficacy) és **biztonság** követelmények továbbfejlesztésének a jól ismert "Contergan", vagy "Thalidomid" botrány 1962-ben. A recept nélkül kapható nyugtató gyógyszert 1957–1961 között sok országban forgalmazták. Azonban 1958-tól hirtelen megnőtt a végtag nélküli, illetve fejletlen végtaggal született újszülöttek száma (phocomelia). Az ok (gyógyszer) és okozat (phocomelia) felismerése azonban éveket vett igénybe. A szer teratogén hatása miatt megszületett több ezer testi fogyatékos újszülött óriási társadalmi megdöbbenést, elégedetlenséget keltett. A gyógyszerektől való félelem ("gyógyszerek veszélyesek") a politikusok figyelmét is a gyógyszerügy szabályozására készítette, még olyan országban is, mint az Egyesült Államok, ahol az FDA (Food and Drug Administration) akkori szakemberének Frances Oldham Kelsey-nek köszönhetően nem több mint 17 ilyen gyermek született, szemben a 46 országban megszületett több tízezerrel. Kelsey asszony biztonságossági vizsgálatok elégtelenségére hivatkozva a Contergan hatósághoz benyújtott vizsgálati anyagok alapján további magyarázatot kért a gyártótól, aminek hiányában nem járult hozzá a szer FDA általi engedélyezéséhez. Az ellenálásának köszönhető, illetve az így nyert időnek, hogy az USA-ban ilyen kis számban születtek fogyatékos csecsemők. Az ezzel kiváltott gyógyszerek engedélyezésének szigorításáért küzdő szakmai, majd politikai mozgalom élére álló *Kefauver* szenátor (USA) vezetésével ezt követően olyan vizsgálatokat rendszeresítettek, amelyek jelentős előrelépést jelentettek a gyógyszerengedélyezések rendszerébe. Így ennek köszönhetjük a randomizált, dupla-vak klinikai vizsgálatok törvényi követelménnyé emelését a gyógyszerek forgalombahozatali engedélyezése érdekében végzett vizsgálatok során. Ezekkel a követelményekkel párhuzamosan természetesen tovább fokozódtak a minőség (quality) biztosításának követelményei is. A gyógyszereinkkel szemben támasztott követelmények fejlődését az **1. ábrán** láthatjuk összefoglalóan.



1. ábra A gyógyszerekkel szembeni elvárások „fejlődése”

A hetvenes évektől jelent meg, az egyre nagyobb számban megjelenő gyógyszer közgazdasági (farmakoökonómia, pharmacoéconomie) számításokat tartalmazó közleményekben, a követelmények "gazdaságosságra" irányuló felmérésekkel történő kiegészítésének igénye. Már ekkor kihangsúlyozták, hogy a gyógyszer-gazdaságossági számításokat kizárólag jól feldolgozott, kritikailag is értékelt szakmai alapokon szabad csak elvégezni. A gyógyszerértékelésre vonatkozó közgazdaságtan életre hívását, majd elterjedését nagyban elősegítette, hogy a fejlett ipari országokban 1980-1986 között 45 %-al emelkedtek a gyógyszerárak a termelői árindexhez viszonyítva. Így véget ért az 1980-ig tartó, korábbi évtizedre jellemző folyamat, amikor is a gyógyszerárak a termelő árindexhez viszonyítva átlagosan 37 %-al csökkentek. Döntő eseményt jelentett a gyógyszerek engedélyezésében és értékelésében az ausztrál hatóságok lépése 1993. január 1-én. Ekkor vezették be először hivatalosan az új gyógyszerek értékelésénél a gazdaságossági elemzések figyelembevételét is. Azóta már több állam is hasonló lépéseket tett (Kanada, Ausztrália, stb.). Az elmúlt években már a hazai gyakorlatban is általánossá vált az ilyen követelmények megkövetelése a forgalombahozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerek betegebiztosító által juttatott gyógyszerártámogatásának megítélésénél. Ez az árfelfogadási technika rendkívül fontos annak érdekében, hogy a betegek hozzájuthassanak a gyógyszerekhez, mivel a rendszerint magas ár miatt sok beteg e nélkül nem tudná megfizetni a gyógyulásához szükséges készítményeket.

Már ennyi magyarázat alapján is beláthatjuk, hogy a **gyógyszerelés optimalizálásának igénye** nemcsak gazdasági, hanem szakmai okok miatt is szükségszerű és halaszthatatlan. A hatékonyság kívánatos növelését olyan új tudományterületek fokozott bevonásával lehet megteremteni a közeli jövőben, mint a farmakogenetika (azaz a betegek egyéni metabolizáló és abszorpciós kinetikai paramétereinek mérésén alapuló hatóanyag választás és dozirozás), amely a hatásos

individuális gyógyszerelés alapját jelenthetné, valamint a **rendelkezésre álló szakirodalom**, ill. **nagyszámú beteg kezelése során nyert tapasztalat** (mega-trial, stb.) **kritikailag értékelt** információnak (bizonyítékokon alapuló orvoslás) **biztosítása** a gyógyítás során. E két komplex továbbfejlesztési terület lehet az alapja az ún **optimalizált gyógyszer választás és használat rendszernek** (optimised drug selection and use: ODSU). Azaz a személyre szabott gyógyszerelés (personalized medicine: PM) és a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine: EBM) együtt képezhetik a optimális gyógyszerválasztás és használat alapját (PM + EBM = ODSU). Ez jelenik meg az utóbbi években az előzőekben már említett gyógyszerekkel szembeni **négyes követelmény** (hatásosság v. hatékonyság; biztonság; minőség; gazdaságosság vagy költséghatékonyság) mellett egy újabb, **kiegészítő ötödik követelmény**ként. Összefoglalóan az **1. sz.** ábra mutatja ezt az úgynevezett „ötös követelményt” is. Gyakori ábrázolása ennek a szakirodalomban, hogy a gyógyszerre válás, minősítés folyamatát egy olyan gátfutáshoz hasonlítják, ahol ezen négy vagy öt "gátat", azaz követelményt kell teljesítenie a vizsgálati készítménynek (gyakran nevezik utóbbit triviálisan "gyógyszerjelöltnek" is, vagy helytelenül "kísérleti gyógyszernek").

Ezek adnak magyarázatot arra is, hogy egy-egy új gyógyszer bevezetése, biztosítói támogatás elérése és kórházi gyógyszerlistára kerülése kapcsán egyre több országban várják el az előállítótól, hogy a **hatásosság, biztonság és minőség** hármas alapkövetelményén túl, negyedikként a terápia **“gazdaságossági előnyeit”** is határozzák meg. Már az első ilyen kérdést tárgyaló közleményekben is kiemelték a szerzők, hogy a gazdasági és szakmai követelmények rendkívül **komplex összefüggésben állnak egymással**, értékelésük így csak igen széleskörű ismeretanyag alapján, "holisztikus" megközelítéssel lehetséges.

1.2 Gyógyszerek értékelésének új szakmai és gazdasági szempontjait meghatározó okok

Napjainkban a gyógyszerelés költségeinek az emelkedése a fejlett és kevésbé fejlett országok egészségügyének általános ismérve. A világ gazdaságilag fejlettnek tekintett országaiban az egészségügyi kiadások hozzávetőleg 8-25 %-át a gyógyszerkiadások jelentik. A WHO Európai Regionális Irodájának tanulmánya szerint Nyugat-Európában a gyógyszerekre fordított kiadások a 80-as évektől kezdve gyorsabban emelkednek, mint az összes egészségügyi kiadások. Az egészségügyi ellátás utóbbi évtizedekben tapasztalható legsúlyosabb konfliktusa az, hogy a gyógyszerterápiás lehetőségek ("kínálat") és a biztosítható, azaz finanszírozható ("elérhető") egészségügyi szolgáltatás eltávolodott egymástól. Jelenlegi ismereteink szerint ez a szakadék a jövőben még tovább fog nőni. Még úgy is igaz ez, hogy az utóbbi években a generikus gyógyszerek jelentős bővülése révén gyakorlatilag általános és jelentős árcsökkenést történt, sok a terápiában széleskörben alkalmazott készítménynél is. Ugyanakkor a valóban új gyógyszerek az egyre nagyobb fejlesztési költségeik miatt is jelentősen tovább drágultak. Gondoljunk csak az utóbbi években növekvő számban forgalomba kerülő biológiai gyógyszerekre. Nincs általánosan elfogadott recept arra, hogy a gazdag és rohamosan bővülő és költségesebb kínálatot miként lehet korlátozott források mellett etikusan hozzáférhetővé is tenni, azaz allokálni, a társadalom tagjai, vagy akár egy biztosítói kockázatközösség tagjai számára. A jelenleg is tapasztalható jelentős társadalmi elégedetlenség ezen a területen szintén a probléma megoldatlanságára utal. Megtévesztő lenne az az ígéret, hogy létezik, létezhet

erre egy könnyű megoldás. Ugyanakkor nem helyes azt sem elfogadni, hogy a valószínűleg el sem érhető teljes megoldásig ne történjen semmi ezen a területen, ne induljon el új eljárási módszerek kidolgozása, illetve legalább azok keresése. Ez a probléma bizonyosan tartós lesz, ugyanis a tudományos ismereteink exponenciális tendenciát követve bővülnek, így az egészségügyi ellátás során felkínálható szolgáltatások tárháza rohamosan bővül. Ugyanakkor az erre fedezetet nyújtó nemzetgazdaságok teljesítménye éves szinten legfeljebb néhány százalékos mértékben gyarapszik, azaz csak lineáris összefüggést követve növekszik. Így az „*elérhető*” és „*fedezhető*” szolgáltatások közötti távolság és ezzel a társadalmi feszültség is tovább fog nőni a jövőben.

Az egészségügyi ellátás finanszírozási gondjait kiváltó egyik fő ok között szokás említeni a gyógyszerek magas költségét, az új innovatív készítmények extrém nagyságú árát, továbbá a szakmailag gyakran nem igazolható és megkérdőjelezhető megalapozottságú rendelésüket. Ezért kapott széles teret az utóbbi években, hogy egy-egy új gyógyszer bevezetése, biztosítói támogatásának elérése és kórházi gyógyszerlistára kerülése kapcsán egyre több országban várják el az előállítótól, hogy a „*hatákonyság* vagy *hatásosság*”, „*biztonság*” és „*minőség*” hármis alapkövetelményén túl, negyedikként a terápia „*gazdaságosságát*”, azaz a költséghatékonyságát is meghatározzák.

A gyógyszerértékelés szakmai és gazdasági követelményeinek összehangolása új feladatot hozott a gyógyszerterápiát alakítók munkájába. A helytelen gyógyszerfelírásnak, vagy alkalmazásnak súlyos *szakmai* (elmaradt gyógyulás, esetleg mellékhatásokkal is terhelt állapotromlás, stb.) és *gazdasági* következményei vannak (hosszabb gyógyulási idő miatti felesleges költségek, további kezelések finanszírozási szüksége, stb.). Számos nemzetközi felmérés mutatott rá arra, hogy a gyógyszerek nem megfelelő alkalmazása súlyos további terhet jelentő szakmai és gazdasági következménnyel jár. Már az 1974-ben elvégzett „*Boston Collaborative Drug Surveillance*” kimutatta, közel 19.000 monitorozott beteg követése alapján, hogy 30%-uknál a gyógyszerelés következtében valamilyen „*rendellenesség*” lépett fel. Az 1991-ben publikált „*Harvard Medical Practice Study*” kórházi betegek kiterjedő felmérése szerint a betegek 4%-ánál olyan iatrogén károsodás történt, amely megnyújtotta a kórházi kezelésük időtartamát, vagy mérhető állapotromlást eredményezett. Ausztráliában 1995-ben végzett felmérés szerint a kórházi felvételek 10%-át valamilyen gyógyszerelési hiba tette szükségessé. Egy elgondolkodtató tanulmányban arra hívták fel a figyelmet, hogy átlagosan a gyógyszeres terápiaiban részesülőeknek mindössze csak 40%-a számára jelent egyéni „*hasznót*” is a kezelés, azaz a kezelték kb. 60%-a számára nincs is kimutatható, „*mérhető*” előnye a gyógyszeres terápiának. Ezek az adatok többnyire még az egészségügyi szakembereket is meglepik. Kétségtelen, hogy az adatok mögött komoly szerepe van az egyre szélesedő krónikus gyógyszerelésnek, továbbá a prevencióra adott gyógyszerek térnyerésének, melyeknél szükségszerűen kisebb az ún. „*haszonélvezők*” aránya. Azonban, ha már arra is gondolunk, hogy milyen jelentős arányban emelkedett az utóbbi években a különböző populáció szintjén talált és értelmezett kockázati tényezők alapján, de valójában – ettől függetlenül – még egészségesként élők gyógyszerelésének száma, akkor már sokkal inkább el tudjuk fogadni, akár magyarázni is ezt az adatot.

Az utóbbi években egyre határozottabban megfogalmazódó szakmai- és fogyasztói elégedetlenség elsősorban a gyógyszerek nem kellő hatékonyságára, a mellékhatások jelentős arányára, valamint az egyre több úgynevezett rizikó tényező

miatt gyógyszereltek valószínűleg túlzott és a kívánatosnál nagyobb számára vonatkozik. Azaz arra, hogy viszonylag csekély „haszonélvezővel” szemben jelentős a gyógyszerelés által kiváltott, a mellékhatásoknak betudható morbiditás. Néhány terápiás gyógyszercsoport átlagos hatékonyságát tekintve aligha szabad ezen csodálkozni: antidepresszánsok 55-70%, citosztatikumok 30-50%, antiepileptikumok 50-65%, migrénellenes készítmények 30-65%, antihipertenzív szerek 60-80%. A **nagyközönség elégedetlensége** ezen a területen érthetően csak rendhagyó formában nyilvánul meg. Ennek igazolására szokás felhozni az alternatív gyógyászat fokozódó terjedését is, amely napjainkra az ún. fejlett világban is általános (és váratlan) tendenciává vált. Már ennyi magyarázat alapján is beláthatjuk, hogy a gyógyszerelés optimalizálásának igénye nemcsak gazdasági, hanem szakmai okok miatt is szükségszerű és halaszthatatlan.

Egy átfogó felmérés szerint a legtöbb orvos munkája során a gyógyszerek felírásával elégedett a legkevésbé. Egyik lehetséges magyarázatként azt hozták fel, hogy az orvosokra zúduló hatalmas információmennyiség gyakran elbizonytalanítja őket saját tudásuk hitelességében és aktualitásában. A **rossz vagy helytelen gyógyszerfelírásnak** vagy **alkalmazásnak** súlyos **szakmai** (sikertelen terápia, esetleg mellékhatásokkal is terhelt állapotromlás, stb.) és **gazdasági** (felesleges költségek, további kezelések finanszírozási szüksége, stb.) **következményei** vannak. Számos nemzetközi felmérés is rámutatott arra, hogy a gyógyszerek nem megfelelő alkalmazása súlyos további terhet jelentő szakmai és gazdasági következménnyel jár. A kórházba utalások 5-15 %-nak háttérében a rossz, vagy helytelen gyógyszeralkalmazás áll. Egy 2001-ben közzétett holland tanulmány alapján a kórházakba felvett betegek kb. 0.25 %-a hal meg a hibás egészségügyi ellátás következtében. 2000-2007 között a New Jersey Poison Information and Education System (USA) által végzett, több mint 450 ezer mérgezési expozíció vizsgálata alapján megállapították, hogy ezen események 3,4%ka gyógyszer mellékhatások miatt lépett fel. A szakirodalmi adatok alapján a nem kívánt gyógyszerhatások mintegy negyede tulajdonképpen medikációs hiba, melyek valójában megelőzhetők is lennének, azaz valamilyen emberi mulasztásra, vagy tévedésre vezethetők vissza. Az Európai Unió országaiban jelenleg kb. 15 %-ra teszik a hibás gyógykezelések arányát. Napjainkban a gyógykezelési “hibák” következtében évente több ember veszt el az életét, mint közlekedési balesetben.

A következő fejezetekben összegezzük azokat a döntést befolyásoló tényezőket, amelyek a gyógyszerelés szakmai alapokon történő helyes elbírálását, valamint a költséghatékony szemlélet érvényesülését egyaránt szolgálják.

2. Vizsgálati típusok és elrendezések. Mega-trial, szisztematikus elemzés (Háber Ágota)

2.1 Vizsgálati típusok és elrendezések

A klinikai kérdésselvetés spektruma rendkívül széles. Kérdéseink lehetnek epidemiológiai jellegűek, vonatkozhatnak a betegségek aetiológiai és rizikófaktoraira, irányulhatnak a különböző kórállapotok megelőzésére vagy kimenetelére, érinthetnek diagnosztikus problémákat és gyakran merülnek fel kérdések a terápiás döntéshozatal során.

Néhány példa:

Epidemiológiai kérdés:

Milyen gyakori egy adott jelenség/kórállapot egy bizonyos népcsoportban?

Diagnosztikus kérdés:

Mi a valószínűsége annak, hogy egy bizonyos diagnosztikai eljárás (laboratóriumi vagy akár képalkotó diagnosztika, funkcionális teszt) alkalmazása esetén a vizsgálati eredmény valóban jelzi az eltérést/ betegséget?

Etiológiára vonatkozó kérdés:

Mi okozza/ befolyásolja a betegséget? Milyen kiváltó/ható tényezőket (rizikó faktorokat) tudunk azonosítani. Milyen időtartam alatt/után, milyen mértékben érvényesül a hatásuk?

Prognosztikus kérdés:

Mi a valószínűsége egy adott lefolyásnak/kimenetelnek?

Terápiára vonatkozó kérdés:

A kérdéses terápia/beavatkozás valóban hatásosabb/hatékonyabb-e mint az alternatív kezelés.vagy a kimenetel kedvezőbb-e mint a betegség természetes lefolyása esetén?

A jól megfogalmazott kérdés mindig fókuszált és struktúrált, meghatározott elemeket tartalmaz.

Magától értetődő módon a különböző kérdésekre eltérő típusú vizsgálatok adhatnak választ, szolgáltathatnak különböző szintű evidenciákat. Humán vizsgálatoknak az emberek részvételével, speciális kérdések megválaszolására tervezett vizsgálatokat nevezzük.

Könnyen eligazodhatunk a vizsgálati típusok között, ha átgondoljuk,

- milyen vizsgálati csoportban (population),
- milyen módon/elrendezés szerint
- mire irányuló vizsgálat történik és
- a vizsgált változó/hatásmutató/kimenetel/végpont időben hogy viszonyul a vizsgálat során történő adatgyűjtéshez.

A humán vizsgálatokat aszerint, hogy a vizsgálat során a vizsgálattól független tényező(k) hatását elemzik, vagy aktív módon beavatkoznak, két nagy csoportba oszthatjuk: előbbieket esetében beavatkozással nem járó/megfigyeléses/obszervációs vizsgálatról (non-interventional study) beszélünk, még a másik esetben beavatkozással járó/intervenciós vizsgálatról (interventional study) van szó. A beavatkozással járó vizsgálatokban eltérnek a megszokott egészségügyi ellátástól és még nem vagy nem teljesen ismert/vizsgált hatású tényezőket (hatóanyagokat, eszközöket, eljárásokat, diagnosztikus és terápiás módszereket, körülményeket, feltételeket) alkalmaznak.

2.1.1 Beavatkozással nem járó/megfigyeléses/obszervációs vizsgálatok

Az obszervációs vizsgálatok során valamilyen expozíciós tényező (bármilyen hatás, rizikófaktor) befolyását egy adott kimenetel (pl. valamilyen betegség, hiányállapot) kialakulására/létrejöttére nézve a maga természetes környezetében vizsgáljuk. Ezek a vizsgálatok több szempontból is nagy jelentőséggel bírnak. Értelemszerűen humán vonatkozásban nem végezhetőek olyan kutatások, ahol bizonyos vizsgálati csoportokat szándékosan (feltételezhetően) káros hatásoknak tesznek ki, ennek megfelelően pl. a rizikófaktorok azonosítása ilyen jellegű vizsgálatokkal lehetséges. Érdeemes azt is megjegyeznünk, hogy a bizonyítékokon alapuló orvoslás/orvosi gyakorlat megkívánja, hogy pl. az új gyógyszerek, eljárások kapcsán evidenciát tudjunk szolgáltatni ezek eredményességéről (effectiveness) a mindennapi (tehát nem a klinikai vizsgálatokban megvalósuló kontrollált, a valós körülményeknél ideálisabb) egészségügyi ellátás során is, azaz a ténylegesen elérhető egészségnyereség is megbecsülhető legyen.

A megfigyeléses vizsgálatok lehetnek

- kizárólag leíró jellegűek vagy
- tartalmazhatnak különböző elemzéseket/analíziseket.

A leíró jellegű vizsgálatok közé tartoznak:

1. az esettanulmányok (case report),
2. az esetsorozat (case-series) tanulmányok és
3. néhány keresztmetszeti vizsgálat (cross-sectional study).

Az elemző/analitikus vizsgálatok közé soroljuk:

1. az eset-kontroll (case-control) tanulmányokat
2. a kohorsz vizsgálatokat (cohort study) és

3. a keresztmetszeti vizsgálatokat (cross-sectional study), melyek közös jellemzője, hogy különböző csoportok összehasonlításával vizsgálják az expozíciós tényező(k) és a kimenetel(ek) kapcsolatát.

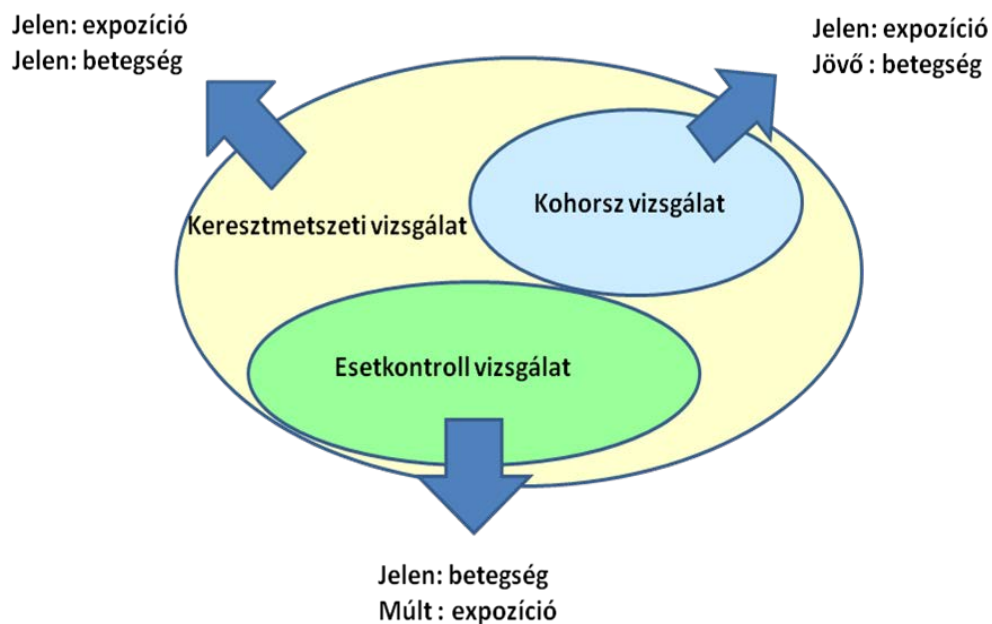
2.1.1.1 Leíró jellegű megfigyeléses vizsgálatok

1. **Esettanulmányok** alatt az orvosi szakirodalomban leginkább érdekes esetek elemzését értjük, melyek leíró jellegükön túlmenően magyarázó jellegűek is. Értelmezik és a vonatkozó szakirodalom áttekintésével tágabb környezetbe helyezik az ismertettet esetet.
2. Az **esetsorozat tanulmányok** hasonló, érdekes/tanulságos klinikai eseteket dolgoz fel valamilyen megadott pl. etiológiai, diagnosztikus, vagy terápiás szempont szerint. Jelentőségük leginkább abban rejlik, hogy kérdéseket vetnek fel, hipotéziseket generálhatnak, melyek későbbi, „valódi” vizsgálatok alapját képezhetik.
3. A **keresztmetszeti vizsgálatban** egy adott időpillanatban vizsgálják a meghatározott kimenetel (pl. egy betegség) és bizonyos expozíciós tényezők (pl. rizikófaktorok) előfordulását, azaz pontprevalenciákat mérnek és hasonlítanak össze. A vizsgálat jellegéből következően nem ismert, hogy az expozíció megelőzte-e az adott kimenetelt, ezáltal legfeljebb kapcsolatotra enged következtetni, de oksági összefüggést semmiképpen sem bizonyít.

2.1.1.2 Elemző megfigyeléses vizsgálatok

1. Az esetkontroll tanulmányok olyan vizsgálatok, ahol a vizsgálatba a meghatározott kimenetellel rendelkező pl. bizonyos betegségben szenvedő embereket vonnak be (eset csoport), majd az adott kimeneteltől (pl. betegségtől) mentes személyeket választanak melléjük, akik reprezentálják azt a populációt, ahonnan az esetek származnak (kontroll csoport). Mindkét csoportban felmérik a vizsgálni kívánt expozíció gyakoriságát, és ebből következtetnek az expozíció és a betegség között fennálló kapcsolat erősségére. Nyilvánvalóan visszatekintő (retrospektív) vizsgálatról van szó, mely rövid idő alatt kivitelezhető, hiszen nincs követési idő. Ugyanakkor számos hibalehetőséget rejt: nem mindig egyszerű a kontroll csoport kijelölése, nehézségekbe ütközhet a pontos adatgyűjtés, számolnunk kell a zavaró együttható tényezők jelenlétével és az időbeliség is kérdéses lehet. Következésképpen az eredmények bizonytalansága nem szorítható a magas szintű evidenciához szükséges szint alá. Az esetkontroll tanulmányok értéke főként abban rejlik, hogy az egyetlen olyan vizsgálati forma, mely hatékony lehet a ritka, hosszú lappangási idővel rendelkező kórképek etiológiai tényezőinek felderítésében.
2. A **kohorsz vizsgálat** kezdetén a kiválasztott populációt a vizsgálat szempontjából releváns expozíciónak kitétt és ki nem tett személyek csoportjára osztják. A két csoportban összehasonlítják a követési idő során fellépő meghatározott kimenetel pl. az adott betegség gyakoriságát, és ebből következtetnek az expozíció és a kimenet között fennálló kapcsolat erősségére.

Ennél a vizsgálat típusnál kulcsfontosságú az expozíció fokozatának figyelembevétele (akár több kohorsz kialakításával) és az adott kimenet kialakulásához szükséges idő ismerete, ezáltal a megfelelő követési idő meghatározása. Az esetkontroll vizsgálat mellett a kohorsz vizsgálat nyújt lehetőséget a különböző rizikó tényezők meghatározására úgy, hogy az időbeliség pontosabb becslésére alkalmas. Számolni kell azonban itt is a rejtett együtthatók jelenlétével, valamint azzal, hogy a vizsgálat sokszor nagyon hosszú követési időt igényel. Prospektív kohorsz vizsgálat esetén a gondos tervezés lehetőséget nyújt arra is, hogy a vizsgálat minden részletében átgondolt, kidolgozott és standardizált legyen, ezáltal csökkentve a véletlenszerű eltéréseket és a külső behatásokat.



1. ábra: Az obszervációs vizsgálatok grafikus bemutatása

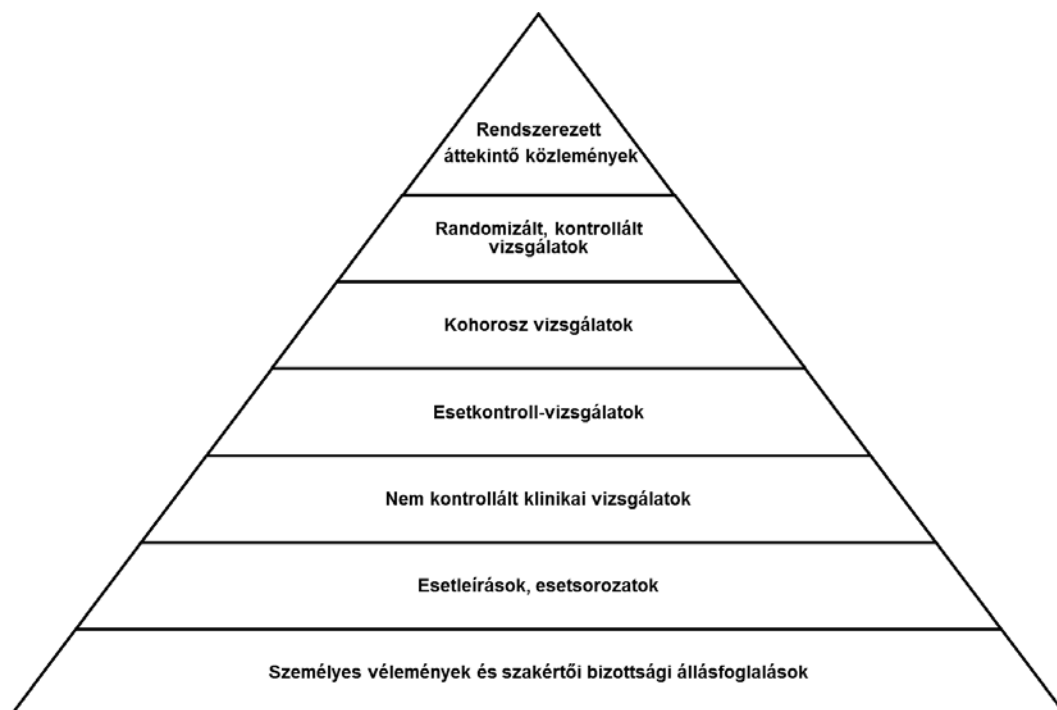
2.1.2 Beavatkozással járó/intervenciós/klinikai vizsgálatok

Ezekben a vizsgálatokban a rutin egészségügyi ellátástól eltérő módon a legkülönbözőbb új, vagy adott szempontból még nem (kellően) vizsgált diagnosztikus vagy terápiás módok/eljárások biztonságosságát, tolerálhatóságát, hatásosságát, életminőségre gyakorolt hatását stb. vizsgálják szigorúan ellenőrzött körülmények között. A vizsgálatban résztvevő személyek a vizsgálati és a kontroll csoport(ok)ba az esetek többségében randomizált módon kerülnek, s amennyiben kivitelezhető, a vizsgálat vak/kettősvak formában történik. Amennyiben a vizsgálat tervezése és kivitelezése megfelelő módon történik, ez a vizsgálati típus a legalkalmasabb arra, hogy a tudományos kutatás során előforduló torzítás mértékét csökkentse, ezáltal a valószínűségekre vonatkozó legpontosabb becslést, így a legmegbízhatóbb kutatási eredményeket nyújtsa.

Ugyanakkor tisztában kell lennünk azzal is, hogy éppen a szigorúan kontrollált körülmények, a napi rutintól való eltérés miatt a klinikai vizsgálatok során nyert eredmények a való életben nem ugyanolyan formában reprodukálhatóak. Ezért is

teszünk különbséget –mint már említettük- egy adott terápia pl. gyógyszer esetében a *hatásosság* (efficacy) és az *eredményesség* (effectiveness) között.

A leírtakból is következik az egészségügyi információk/források (bizonyítékok) mindenki által jól ismert hierarchiája.³



2. ábra: A bizonyítékok hierarchiája

A vizsgálati típusok rövid ismertetése után érdemes áttekintenünk, hogy a különböző klinikai kérdésekre milyen típusú vizsgálatok szolgáltatathatják a legmegbízhatóbb eredményeket.

Kérdés	Legmegfelelőbb vizsgálati típus	Megjegyzés
Beavatkozás/Intervenció	Randomizált kontrollált vizsgálat (RCT)	Leideálisabb vizsgálati forma, de etikai megfontolásokból gyakran nem kivitelezhető

Etiológiai és rizikófaktorok	Kohorsz vizsgálat	Prospektív megközelítés
	Esetkontroll vizsgálat	Retrospektív megközelítés
Gyakoriság	Kohorsz vizsgálat, keresztmetszeti vizsgálat	Nagy populáció, azonban kis bizonyítóerő
Diagnózis	Keresztmetszeti vizsgálat	Függetelen, vak, összehasonlítás a legjobb teszttel
Prognózis	Kohorsz vizsg./ túlélésre irányul	Reprezentatív kohorsz hosszútávú követése

1. táblázat: Klinikai kérdések és a hozzájuk rendelhető vizsgálati típusok

2.2 A humán klinikaivizsgálatok meghatározó alkotóelemei

Bármilyen vizsgálati tervet (study protocol), lezárult vizsgálatról készült összefoglalót (study report) vagy klinikai vizsgálatról publikált tudományos cikket tartunk a kezünkben, ezek címéből általában következtetni tudunk a vizsgálat (elsődleges) célkitűzésére, a vizsgált (elsődleges) változóra, a betegcsoportra és a vizsgálati elrendezésre. A klinikai vizsgálatok alapvető meghatározói tehát

- a vizsgálati célkitűzések (study objectives)
- a vizsgálati célkitűzésekhez rendelt változók (measured variables)
- a vizsgálati csoport (study population) és
- a vizsgálati forma/elrendezés (study design).

Továbbiakban ezeket tárgyaljuk röviden úgy, hogy elsősorban a „gyógyszerjelölt” vizsgálati készítmények (investigational new drug/IND) klinikai vizsgálatára irányuló randomizált kontrollált vizsgálatokra fókuszálunk, azok jellegzetességeit tekintjük át.

2.2.1 Vizsgálati célkitűzések és változók

A megválaszolendő klinikai kérdések határozzák meg az adott klinikai vizsgálat célkitűzéseit. Bátran beszélhetünk többes számról, hiszen a jelentős emberi és anyagi erőforrásokat, tekintélyes időráfordítást igénylő klinikai vizsgálatoknak érthető módon általában több célkitűzésük van. Érdeemes megjegyezni, hogy ezek a célkitűzések hierarchiába rendeződnek (vannak elsődleges, másodlagos, harmadlagos stb. célkitűzések/primary, secondary, tertiary objectives), jellegük szerint pedig lehetnek a hatásosságra (efficacy), a biztonságosságra (safety), a tolerálhatóságra (tolerability),

farmakokinetikai paraméterekre, farmakogenetikai vagy egyéb kutatási célpontra irányuló (exploratory) célkitűzések.

Magától értetődik, mégis fontos megemlíteni, hogy minden egyes célkitűzéshez tartozik egy pontosan definiált változó (variable), ami a természetéből fakadó elnevezését tekintve lehet pl. valamilyen hatásossági vagy biztonsági változó (efficacy or safety variable), kimenetel (outcome), végpont (endpoint) stb. Gyakran egyszerűen csak hatásmutatókról, célváltozókról beszélünk.

A megfelelő változók kiválasztása döntő fontosságú. Milyen a jó vizsgálati változó? Azon túlmenően, hogy a célkitűzésnek megfelelő adekvát mutató kell legyen, természetesen törekedni kell arra, hogy klinikailag releváns, jól mérhető/meghatározható, „unbiased” azaz minél kevesebb torzító hibalehetőséget, szubjektív elemet tartalmazó változókat határozzanak meg. Néhány konkrét példa ezt jól megvilágítja:

- súlyosabb szív-érrendszeri betegségben szenvedő célcsoportban végzett vizsgálatok során gyakran alkalmazzák hatásmutatóként a randomizációtól a szív-érrendszeri elhalálozásig terjedő időtartamot (time to occurrence of cardiovascular mortality after randomization);
- onkológiai vizsgálatokban sokszor szerepel a randomizációtól az alapbetegség objektív progressziójáig terjedő időtartam (time to objective disease progression), a progresszió mentes túlélés (progression free survival) vagy a teljes túlélés (overall survival) hatásmutatóként;
- közepesen súlyos-súlyos asthma bronchiale-ban szenvedő betegek esetében megfelelő mutató lehet pl. a randomizációt követően az első súlyos exacerbatio-ig mért időtartam (time to first severe exacerbation);
- biztonsági változók (safety variables) lehetnek a nemkívánatos/súlyos nemkívánatos események (adverse event (AE)/serious adverse event (SAE)) ráták, a vizsgálati készítmény megszakításának incidenciája (incidence of dose interruptions), laboratóriumi paraméterek, EKG elváltozások vagy a mellékhatások miatti vizsgálatból történő kiesés aránya (AE/SAE drop-out rate).

Természetesen a vizsgált változók meghatározása, jellegüktől függően detektálásuk/mérésük nemzetközileg kidolgozott és elfogadott irányelvekhez igazodik.

2.2.2 Célcsoport/vizsgálati populáció

A vizsgálatba bevonható betegek száma – bármennyi legyen is az – mindig alacsony az adott valós életben megtalálható populációhoz képest, és ebből a relatíve kis mintából kell következtetéseket levonnunk a teljes sokaságra. Azon túlmenően, hogy a klinikai vizsgálatoknál arra törekszünk, hogy az eredmények bizonyító erejűek legyenek, a másik alapvető feltétel az általánosíthatóság, azaz olyan célcsoportot/betegcsoportot tanulmányozunk, amely alapján megbízható következtetéseket lehet levonni az adott betegségben szenvedő, bizonyos kritériumokat

teljesítő teljes betegpopulációra vonatkozóan. Ennek következtében a bevonásra kerülő betegek köre elég tág kell legyen ahhoz, hogy tükrözze a populáció sokféleségét, ugyanakkor kellő mértékben definiálnak is kell lennie a hatás megfelelő pontosságú becsléséhez, mert e nélkül a megfelelő kontroll csoport kialakítása nem lehetséges, a járulékos zavaró tényezők (confounders) miatt a hipotézis bizonyítása vagy elvetése nehézkessé válik. A vizsgálati csoportok helyes kijelölése/meghatározása kulcsfontosságú a klinikai vizsgálatokban.

A vizsgálati populációt beválasztási kritériumok (eligibility criteria) segítségével határozzuk meg. A beválasztási kritériumok bevonási (inclusion criteria) és kizárási (exclusion criteria) kritériumokra bonthatóak. A bevonási és kizárási kritériumok együttesen adják meg a vizsgálat indításakor az összehasonlításra kerülő vizsgálati csoportok jellemzőit.

A bevonási kritériumok általában magukban foglalnak demográfiai paramétereket (rassz/etnikum, nem, kor), a vizsgált betegség (disease under investigation) jellemzőit így pl. a betegség súlyossági fokát, bizonyos korábbi történéseket, megelőző terápiákat stb.. Tehát lényegében a vizsgált folyamat kimenetele/alakulása szempontjából meghatározó jelentőségű klinikai adatokat. Meg kell határozni pl., hogy egy vizsgálatba csak felnőttek kerüljenek bevonásra vagy serdülőket is szeretnénk vizsgálni, s ha igen, milyen arányban, csak kaukázusi populációt célzunk vagy ázsiai betegekre is kiterjesztjük a vizsgálatot, mennyire legyen súlyos az alapbetegség, milyen korábbi terápiák megengedettek stb.

A kizárási kritériumok – többek között – etikai megfontolásokon alapulnak (pl. olyan személyek kizárásán, akiknek az adott vizsgálathoz bármilyen érdekeltségük fűződik vagy nem képesek befolyásolástól mentes önkéntes beleegyező nyilatkozatot adni), a vizsgálatba bevont személyek biztonságát hivatottak szolgálni (anamnesztikus adatok pl. ismeretlen eredetű eszméletvesztés, kísérő betegségek, melyek fokozott rizikót jelentenek a betegre nézve, pathofiziológiai jellemzők pl. megnyúlt QT-idő vagy beszűkült vesefüggvény), igyekeznek csökkenteni a zavaró együttható tényezők szerepét (pl. kísérő gyógyszerek, egyidejűleg alkalmazott egyéb terápiák), irányulhatnak a kieső betegek számának minimalizálására vagy a kívánatos együttműködési hajlam előzetes tesztelésére (pl. elektronikus betegnapló használatára való hajlandóság/képesség).

A bevonási kritériumok különbözhetnek a klinikai vizsgálat első fázisaiban, tovább szűkítve a szűrési (screening), és bevonási perióduson (enrolment) átesett, randomizációra kerülő betegek körét.

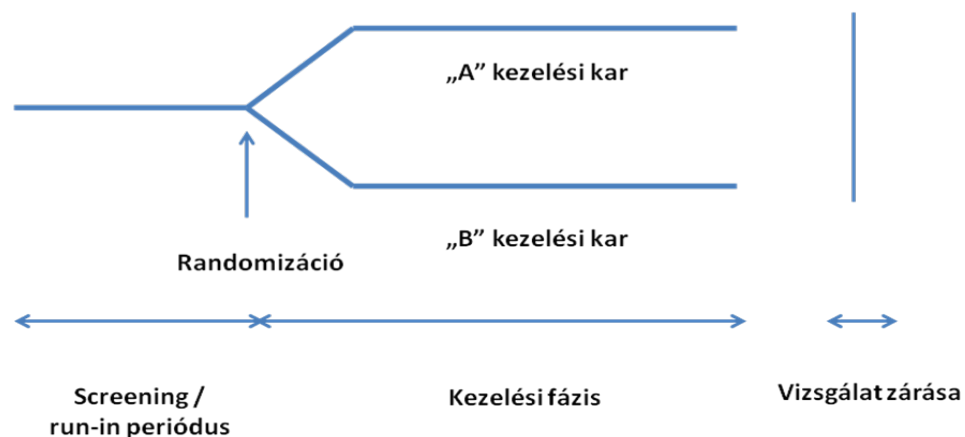
Randomizált vizsgálatokban a vizsgálati populáció minden egyes tagja véletlenszerűen kerül besorolásra az egyes összehasonlítandó csoportokba (vizsgálati karokba), így egyforma eséllyel részesül a különböző karokhoz rendelt terápiában. A randomizáció célja, hogy a torzítás mértékét csökkentse. A hasonló kontroll csoportok kialakításával a véletlenszerűen ható tényezők megoszlása egyenletesebb/homogénebb lesz a különböző vizsgálati karokon. Az ismert kockázati tényezők figyelembevételével gyakran ún. rétegezett besorolást/stratifikációt végzünk, ami biztosítja, hogy az összehasonlítandó csoportok a vizsgálat indulásakor a kimenetelt meghatározó paramétereket (pl. rizikófaktorokat) illetően hasonlóak legyenek. Gondosan ügyelni kell arra is, hogy a vizsgálat során az összehasonlításra kerülő csoportokban, pl. egyenlőtlen

kiesési arány következtében, ne módosuljon a betegek összetétele, mert ez torzíthatja az eredményt. A kiesett betegeket, a kiesés okát és a különböző csoportok összetételét ezért minden vizsgálat lezárásakor részletesen elemzik. Hasonlóképpen vizsgálják a hiányzó adatok eloszlásának homogenitását is.

2.2.3 Vizsgálati elrendezések, csoportképzés

A vizsgálati elrendezés az a séma, amely alapján a vizsgálatban résztvevő egyedek a különböző kezelésekben részesülnek. A klinikai vizsgálatokban alkalmazott elrendezések közül leggyakrabban a párhuzamos (paralel) vagy önkontrollos, keresztezett (cross-over) elrendezést használják, de sok egyéb módosulat létezik, pl. a faktoriális elrendezések, szekvenciális vagy latin négyzetes elrendezés stb.

2.3.1 Párhuzamos vizsgálati elrendezésnél a vizsgálatban két vagy több csoport vizsgálati eredményeinek összehasonlításából vonnak le következtetéseket a kezelés hatásosságáról. Kontrollként leggyakrabban az adott betegség terápiájában ún. gold standard-ként alkalmazott kezelés szolgál, a vizsgálati készítményt is eltérő dózisokban alkalmazhatják a különböző karokon, és ennél az elrendezésnél alternatív dóziseselési stratégia is megvalósítható. Párhuzamos elrendezés esetén a csoportok közötti hatáskülönbség könnyen számítható, de a járulékos hatások elemzése szükségeszerű.

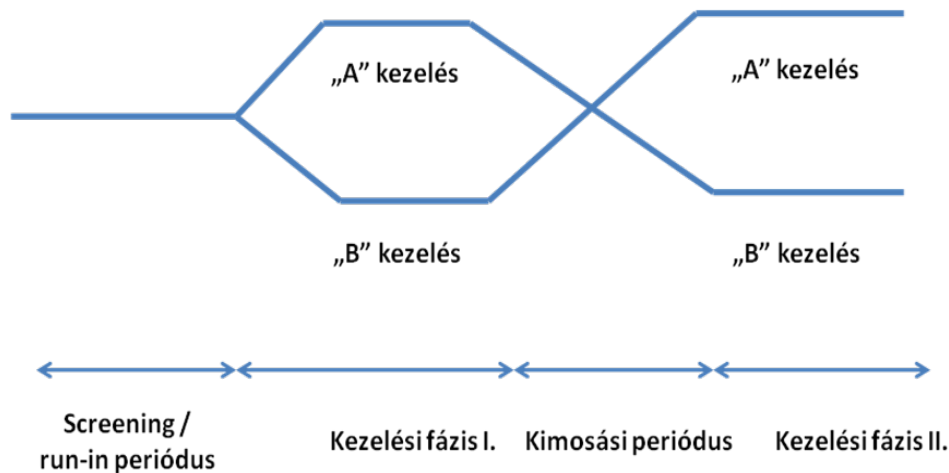


3. ábra: A párhuzamos vizsgálati elrendezés ábrázolása

Az ún. **szekvenciális elrendezések** lényegében a párhuzamos elrendezésű vizsgálatok közé sorolhatóak be. Lényegük, hogy minden kezelést kiértékelnek a következő beteg kezelésének megkezdése előtt, s a vizsgálatot addig addig folytatják, amíg valamelyik kezelés előnyösebb volta statisztikailag szignifikáns értéket ér el. Ez a módszer értelemszerűen a gyors hatású kezelések esetében alkalmazható hatékonyan. Nagy előnye, hogy rendszerint kisebb betegszám mellett igazolható a vizsgálati hipotézis, így idő- és forráskímélő eljárás.

2.3.2 Keresztezett elrendezésnél a vizsgálat önkontrollos, hiszen ugyanazon a személyeken alkalmazzák mindkét terápiát, a különböző kezelések között meghatározott kezelésmentes (kimosási/wash out) időt tartva. Ezt az elrendezést legtöbbször krónikus betegségek (pl. hipertonia, diabetes mellitus stb.) vizsgálata során választják, amikor a kezeléstől gyógyulás nem várható, csak a tünetek enyhítése, az állapot javítása. Feltétele, hogy a betegek állapota elég stabil ahhoz, hogy az

eredmények összehasonlíthatóak legyenek. A keresztezett elrendezés kisebb betegszámot igényel, a kiesett betegek pótlása azonban nem lehetséges, az ilyen betegek adatai nem használhatóak.



4. ábra: A keresztezett vizsgálati elrendezés ábrázolása

2.3.3. A *faktoriális elrendezések* relative bonyolultabb vizsgálati módot jelentenek, de lehetővé teszik különféle terápiák, és a kezelésekre ható járulékos tényezők vizsgálatát is. Az egyes tényezők okozta hatások faktorokat alkotnak, és szórásuk elkülöníthető az össz-szóráson belül. Ezek elemzésével becsülhető az egyes faktorok hatása, ill. a faktorok közötti kölcsönhatás.

Érdeemes szót ejtenünk a napjainkban egyre gyakrabban alkalmazott adaptív vizsgálati technikákról, melyek az elektronikus betegnaplók (electronic case report form, e-CRF) és a web-alapú adatgyűjtés (web-based data capture) révén valósulhatnak meg, és komoly statisztikai háttérrel igényelnek. Leginkább a hosszú kezelést igénylő vizsgálatok esetén használatosak. Ebben az esetben egy vagy több ún. vizsgálat közbeni elemzés (interim analysis) történik, ezek eredményét független szakértői bizottság (independent review board) vizsgálja. A rendelkezésre álló eredmények alapján a bizottság dönthet a vizsgálati terv módosításáról, pl. a betegek számának emeléséről vagy csökkentéséről, a „play the winner” stratégia alapján a kezelési karok arányának változtatásáról, egyes karok, esetleg az egész vizsgálatot leállításáról. Mindez fokozott biztonságot jelent a vizsgálatban résztvevő betegek számára és tekintélyes megtakarítást eredményezhet a vizsgálatot szponzoráló cégnek.

2.3 Mega-trial

A „mega-” előtag összetett szavakban az utótag nagyságát érzékelteti. Az utóbbi évtizedekben, különösen az ezredfordulót követő években jelentek meg azok a vizsgálatok, melyekben igen nagyszámú beteg kerül bevonásra és részeseül a legkülönbözőbb kezeléseket. Általában akkor használjuk ezt a kifejezést, ha a betegszám eléri vagy meghaladja a 10000 főt. Jelentőségük leginkább abban rejlik, hogy a betegszám növelésével az ismeretlen járulékos tényezők megoszlása az egyes karokon (csoportokban) nagyobb valószínűséggel egyenletes, a szélső értékek hatása csökkenthető, ezáltal a vizsgált hatás pontosabban becsülhető, és alkalom adódik

különböző alcsoportok vizsgálatára. Ugyanakkor számításba kell vennünk a tekintélyes betegszám miatt a hosszú bevonási időt, a protokoll deviációk nagyobb számát, a kieső/lemorzsolódó („lost to follow up”) betegek arányának emelkedését, az adatkezelés és tisztítás nehézségeit, és a jelentős költségeket.

2.4 Szisztematikus elemzés (Metaanalízis)

A görög „meta-” előtag jelentése előtt, fölött, kívül. A szóösszetétel tehát azt sugallja, hogy egy „vizsgálatok feletti” analízisről van szó. Valóban, a klinikai vizsgálatok metaanalízise: a vizsgálatokról szóló vizsgálat, az elemzések elemzése.

A metaanalízis több, hasonló célú és hasonló kérdésre választ kereső vizsgálat adataiból készült összevont, összegező elemzés, mely általában a szakirodalomban megjelent közleményeken alapul. Előnye, hogy a hatás becslése vagy valamely hipotézis vizsgálata sokkal nagyobb mintán végezhető el, mint az egyes vizsgálatokban külön-külön. Hátránya, hogy a publikációs torzítás hatását nem lehet kiküszöbölni. Eredetileg a kontrollált, randomizált vizsgálatok összegzésére fejlesztették ki, de az utóbbi két évtizedben klinikai és epidemiológiai (obszervációs) vizsgálatokban egyaránt alkalmazzák.

A metaanalízis során gyakran lényeges elemeikben eltérő vizsgálatok eredményeit kell összegeznünk. Az analízisben szereplő, különböző vizsgálati terveknek megfelelően kivitelezett klinikai vizsgálatok szűkebb vagy tágabb (homogénebb vagy heterogénebb) betegcsoportokat célozhattak, más változókat (hatásmutatókat) mérhettek, de eltérés lehetett akár a vizsgálati elrendezésben is.

Vannak olyan változók, melyek alkalmasak arra, hogy a különböző eredményeket közös nevezőre hozza. Folytonos hatásmutatók esetén ilyen az ún. hatásnagyság (effect size), amely a kezelési csoportok átlagai közti különbségnek és az adatok szórásának a hányadosa. Lényegében egy standardizált hatásról van szó, ami a különböző módokon és mértékegységekben mért hatásokat közös skálára hozza. Természetesen többféle változót, elemzéseket, eltérő ábrázolásmódokat alkalmaznak. Ez utóbbiak közül a legismertebb az ún. faszor ábra (forest plot).

3. A tudományos bizonyítékok szerepe a gyógyításban és a gyógyszerterápiánál (Botz Lajos)

A bizonyítékok kezelése valójában nem új feladat az orvoslásban, azonban éppen a felgyorsult fejlődés miatt, többnyire nem alkalmazhatóak a korábban bevált receptek. Az egészségügyi szakemberek feladata és felelőssége, hogy a gyakorlatban alkalmazott terápiás eljárások igazoltan hatásosak és költséghatékonyak legyenek. E két elvárás között azonban nem könnyű harmónikus összhangot teremteni. Nagyon kevés olyan módszer áll rendelkezésre, amely ilyen irányú információt szolgáltatna és elfogadottsága is széleskörű lenne. A XX. század 90-es éveiben az angolszász országokban kidolgozott tényeken vagy **bizonyítékokon alapuló orvoslás** (BAO) - melynek gyakori használata miatt érdemes megjegyezni angol elnevezését is: evidence-based medicine (EBM) - szakmai mérlegelést jelentő gondolkodási módszertannak és érvrendszernek az a lényege, hogy a gyógyító munka minőségének egyik biztosítékává a **tudományos módszerekkel igazolt eredményeken alapuló döntéshozatalt** állította. Az EBM egy, a napi gyakorlatban alkalmazható eszközrendszer kialakítására és annak tudatos használatának ösztönzésére törekszik, melynek fő célja éppen a gyakorló szakember munkájának segítése. A téma egyik legismertebb szakértőjének David Sackett sokat idézett megfogalmazása mutatja be talán legjobban miről is szól, mit is akar az EBM: *"Az ismert legjobb bizonyíték lelkiismeretes, egyértelmű és megfontolt alkalmazását jelenti az individuális beteg ellátására vonatkozó kezelési döntés meghozatalában."* Ugyanakkor azt is hozzáteszi, hogy *"...a jó doktor egyaránt használja saját klinikai tapasztalatait és a rendelkezésre álló legjobb külső bizonyítékot, egyedül egyik sem elégséges."* Itt tehát az EBM nem egyfajta „bölcsek kövének” hamis ígéretét jelenti, mivel nem kiváltani akarja a felelős szakember egyéni döntéseit, hanem sokkal inkább azt szakmailag széleskörűen megalapozni azzal, hogy az egyéni szakmai döntésébe könnyen beemelhetően adja át a kibontott és letisztított szakmai ismeretanyagokat, az értékelt, majd összegzett terápiás eredményeket.

Tanulságos Tricia Greenhalgh az University College London alapellátással foglalkozó professzorának az összefoglaló meghatározása a bizonyítékokra támaszkodó orvostudományról: *"Matematikai módszerekkel becsli a hasznok és ártalmak esélyét, amelyet a népességben magas minőségű kutatásokkal gyűjtött mintákból származtat, hogy ezáltal tájékoztassa a klinikai döntéshozatalt az egyes páciensek diagnózisával, vizsgálatával vagy kezelésével kapcsolatban."* Ezzel rávilágított arra is, hogy az orvostudomány tudományos módszerekre kell, hogy támaszkodjon, így el is számoltatható, továbbá a bizonyítékok megfelelő összegyűjtése és elemzése valóban megalapozhat egy terápiát, de ugyanúgy kifejezi annak kockázatait és eredménytelenségét is. Ez a filozófia alapvetően betegek védelmét szolgálja.

Sokan vannak azon a véleményen, hogy a szakirodalom kritikai értékelésén nyugvó bizonyítékokra alapozott gyógyítás hatékonyan segíti a gyakorló orvost az optimális -a beteg számára legjobb eredményt biztosító- terápia megválasztásában, az alkalmazott gyógyszerelés biztonságának növelésében és az információk szakmailag megalapozott feldolgozásában. Igaz, van olyan vélemény is, hogy a nagyszámú megfigyelések összegzésével készült ajánlások háttérbe szorítják az individuális központi gyógyítást.

A **tudományos ismeretek bővülése** hozzávetőleg két évente duplázza meg az emberiség tudásanyagát. A hihetetlen ütemben duzzadó szakirodalom ugyanakkor rendkívül felhígult és így részben devalválódott is. Nem kivétel ez alól az orvosi szakirodalom sem, amely esetében egy-egy terület szakemberének csak a lépéstartáshoz közel 20 cikket kellene naponta áttanulmányoznia. Egy felmérés szerint a gyakorló egészségügyi szakemberek legfeljebb negyede tudja értelmezni helytállóan a közölt tudományos cikkek statisztikai számításait. A gyógyszerek alkalmazása többnyire még mindig nem protokollszerű (mint például a citosztatikumoké), azaz sok eltérés tapasztalható alkalmazásuk során.

Napjainkban a világháló segítségével szinte bármi elérhető, a szakirodalom akár mindenkinek „helybe jöhet”. Mégis a hiteles tájékozottság minősége közel sem az elérés sebességének növekedésével arányosan gyarapodott. Mára már nem az információ elérése és „birtoklása”, hanem sokkal inkább a tájékozódás és a **megalapozott értékítéletre képes szakismeret** értékelődött fel, vált „hiánycikké”. A bizonyítékokon alapuló orvosláson belül a gyógyszerértékelés valójában egy olyan **gondolatvezetési, kritikai értékelési módszertant** jelent, mely az információ tengerében történő **körütekintő tájékozódást** helyezi előtérbe. Segíti a gyakorló szakembert annak eldöntésében, hogy vélekedései, ismeretei és az általa sokszor kiragadottan olvasottak igazak-e („bizonyítottak-e”) és az adott helyzetben alkalmazhatók-e.

A **bizonyíték** elsősorban a vizsgálati eredmények és azok összegzése lehet. Természetszerűleg ezek **bizonyító ereje változó**, az alapul szolgáló vizsgálatok felépítése, kivitelezése, adatelemzési módszertana és minősége szerint. A széleskörben, gyakran talán már túlzó szabadsággal is használt angol „*evidence*” pontos, minden jelentéstartalmát visszaadó magyar megfelelőjét egyáltalán nem könnyű megadni. A legmegfelelőbb változatnak a bizonyíték látszik. Nem pontosan fedné az eredeti jelentéstartalmát a **tény** szó használata, mivel az egy abszolút fogalom, azaz **megdönthetetlen** bizonyíték. Ezzel szemben a bizonyítéknak van „mozgástere”, és az akár egy mérőskálán is kifejezhető (ha például sikerül megfelelő paramétereket találni erre). Nem mondhatjuk azt sem, hogy az **érv** szó fejezné ki pontosan a kívánt jelentés minden tartalmi lényegét, mivel az „érv” már nem minden vonatkozásban megalapozott állítást jelent, sokkal inkább lehet **szubjektív** jelentéstartalma is. Ezen okoknál fogva a bizonyítékon alapuló megközelítés általánosságban azt is kifejezi, hogy a vizsgálati eredményeken alapuló gyógyítási gyakorlatot **a tanulmányok bizonyító erejének megfelelően vesszük figyelembe**.

Alapvető fontosságú kérdés ezért (is), hogy mi bizonyul tudományos bizonyítéknak a gyógyszerértékelésben? Ma -és valószínűleg még jóideig- a „gold standard” egyértelműen a **randomizált klinikai vizsgálat**. Ezt a módszert alkalmazzák az összes gyógyszer hatásosságának a vizsgálatakor. Hazánkban is a nemzetközileg egységes jogszabályokkal összhangban minden gyógyszer alapos vizsgálaton megy keresztül, mielőtt embereken az erre illetékes gyógyszerészeti államigazgatási szerv által kiadott forgalomba hozatali engedély alapján általánosan használhatóvá válna. Elsősorban az újonnan bevezetésre kerülő gyógyszerek esetében állnak rendelkezésre ilyen vizsgálatok. A gyógyszerkincsünk túlnyomó része azonban régebben került bevezetésre, így ilyen igényességű és felépítésű vizsgálatok is csak korlátozottabban állnak rendelkezésünkre. A placebo kontroll vizsgálatok is csak megszorításokkal engedélyezhetők - helyesen - ugyanis szűkül azon betegségek köre, amelyeknél a

beteg veszélyeztetése nélkül ilyen vizsgálatokat lehetne lefolytatni. A gyógyszerek összehasonlító klinikai vizsgálatai - érthetően - gyakorlatilag soha sem terjednek ki az összes szóba jöhető gyógyszerre. Többnyire egy-egy szokásos, jól, vagy kevésbé jól bevált hatóanyaggal összehasonlítva történnek a vizsgálatok. Az azonos céllal alkalmazott -szorosan véve azonos hatástani csoportba tartozó- gyógyszerek közötti értékelés így részben „szabadpálya”, ahol már az információk, adatok közötti választásnak sajátos, valójában „szabályozatlan”, megközelítése hétköznapi gyakorlat (gondoljunk csak a kismolekulasúlyú heparinok vizsgálataira). Ezért állt/állhat elő az a helyzet, hogy csaknem minden esetben rendkívül **heterogén információk** között kell eligazodni, ahol egy „egyszerű” gyakorlati kérdésre (is), standardizált keresési vagy elemzési metodika hiányában, rendkívül eltérő állításokat lehet alátámasztani. Ezen a részben rendezetlen területen próbál a bizonyítékokon alapuló orvoslás a gyógyszerértékelésben is rendet teremteni, a beteg egyéni gyógyszerelését eldöntő szakemberek számára **megalapozott, hitelesen értékelt, tudományos bizonyítékot** felkínálni. Napjainkra nemcsak a bizonyítékok minősége jobb, mint korábban, hanem egyre több problémára lehet találni már randomizált, kontrollált vizsgálatokat is. A legfontosabb talán azonban az, hogy egy-egy betegség területén lehetőség van az adott kérdés megválaszolásához szükséges összes vizsgálat szisztematikus összefoglalójának megismerésére. Így már nemcsak a részgazságok felismerésére, hanem egy valóságghú kép kialakítására is mód nyílik.

Érdeemes arra is kitérni, hogy miben, mitől bizonyulnak többnek egy **szisztematikus (rendszerezett) összefoglaló**, mint egy átlagos összefoglaló közlemény? Ez utóbbiak (melyeket angolul review-nak neveznek) többnyire tetszőlegesen kiválasztott két vagy több közlemény eredményeit veszik alapul, míg ezzel szemben a szisztematikus áttekintés (systematic review) egy **előzetesen meghatározott célkitűzés megvalósítása szempontjából releváns vizsgálatokat elemzi**, melyeket egy ugyancsak előre **rögzített keresési stratégiával** gyűjtenek össze. A lehető legtöbb vizsgálat összesített eredményének megadására vonatkozó törekvés magyarázata, hogy sajnálatos módon közismert a negatív eredmények kevésbé preferált közlése, sőt többnyire azok gyakori mellőzése. Ezzel azonban a szakirodalomba egyfajta **rendszeres hiba** (systematic error) vagy **torzítás** (bias) kerül be. Ezért fontos a szakirodalom „mélyén”, vagy gyakran nyelvi „csapdában” (pl. nem világnyelven közölt és nem vagy hiányosan referált cikkek) megbújó közlemények ismerete is. A szisztematikus összefoglalók segítségével tehát a rendszeres publikációs hibákat vagy torzításokat is jobb eredményességgel lehet kiküszöbölni.

A tudományos ismeretanyag szisztematikus áttekintésének és **kritikai elemzésének szükségszerűsége** eredményezte, hogy a szakemberek figyelme a kérdés felé irányult. Ezen az alapon szerveződött meg a **Cochrane együttműködés**. Ezen együttműködés által meghatározott értékelési metodika alapján aztán egyre több rendszerezett áttekintés kiadására került sor, amelyeket időről időre aktualizálnak is. Ezzel megteremtődött annak lehetősége, hogy a gyakorló szakember hiteles, az érintett szakterület vezető szakembereinek konszenzusán alapuló kritikai értékelés figyelembevételével tájékozódhasson egy-egy gyakorlati kérdésben. Állásfoglalásaikat lemezeken, interneten (<http://www.update-software.com>) és hagyományos folyóiratokban (Evidence-Based Medicine, BMJ, Lancet, JAMA, Therapeutics Letter) lehet elérni.

4. Bizonyítékokon alapuló gyógyszerértékelés szakmai és gazdasági elemzésének új ismeretanyagai (Botz Lajos)

4.1 A bizonyítékokon alapuló orvoslás és gyógyszerértékelés eszköztrendszere; a bizonyítékok tipizálása és összehasonlítása

A bizonyítékokon alapuló orvoslás, így az ezen alapuló gyógyszerértékelés eszköztrendszere is a klinikai vizsgálatok során kapott eredményeken, bizonyítékokon alapul. Az egyes vizsgálatok célja, felépítése és sok vonatkozásban a minősége is eltérő. Ezért jelentős különbségek vannak a belőlük nyert adatok, levont következtetések (eredmények), bizonyítékok minőségében, azaz azok „erősségében”, vagy más szóval „szintjében”. Mivel a bizonyítékokról már megállapítottuk, hogy a ténnyel szemben (ami egy abszolút fogalom, azaz megdönthetetlen bizonyíték) a bizonyítéknak „mozgástere” van, ezért ez akár egy skálán is kifejezhető (amennyiben sikerül megfelelő paramétereket ehhez találni). Ahhoz, hogy ezeket a különböző forrásokból származó, minőségileg és mennyiségileg is eltérő bizonyítékokat összehasonlíthassuk, a már említett két szempontra (bizonyítékok szintje és erőssége) figyelemmel kialakított értékelési rendszerek állnak a rendelkezésünkre.

A bizonyítékok szintjét az alkalmazott vizsgálat típusa (randomizált klinikai vizsgálat, kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálat, stb.), valamint a bizonyíték minősége (pl. randomizáció szakszerűsége, betegek összes releváns adatának követhetősége, stb.) határozza meg döntően. Ez adja az alapját a bizonyítékok hierarchikus sorrendbe állításának is. Az első szinten arab számmal jelölhetjük a vizsgálat típusának alkalmasságát, majd ezen belül a második szinten a bizonyítékok minőségét betűkkel (A, B vagy C), vagy + illetve – jellel adhatják meg. Ezek a betűjelzések nem téveszdendők össze a hasonló betűjelzéssel is jelölhető ún. ajánlási kategória osztályozásokkal (lásd részletesen a 10.1 és 7 fejezetekben). Az **1. táblázat** a nemzetközileg is egységes besorolásokat mutatja be összefoglalóan.

Bizonyíték fokozata	Meghatározás
1++ (1A)	Az eredmények olyan magas minőségű metaanalízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből, vagy több randomizált vizsgálatból származnak, melyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba (bias) lehetősége.
1+ (1B)	Az eredmények jól kivitelezett metaanalízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből, vagy több randomizált vizsgálatból származnak, melyekben alacsony a szisztematikus hiba (bias) lehetősége.
1- (1C)	Az eredmények metaanalízisből, szisztematikus irodalmi áttekintésből, vagy több randomizált vizsgálatból származnak, melyekben nagy a szisztematikus hiba lehetősége.
2++ (2A)	Az eredmények jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintéséből, vagy olyan jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll 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+ (2B)	Az eredmények jól kivitelezett kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, melyekben alacsony a szisztematikus hiba és zavaró hatások esélye, és a bizonyítékok és következtetések közötti ok-okozati kapcsolat valószínűsége közepes.
2- (2C)	Az eredmények olyan kohorsz és eset-kontroll 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 nem kísérleti tanulmányból származnak, pl. esettanulmányok, esetsorozatok.
4	Az eredmények szakmai véleményen, (szakmai kollégium, kutatócsoport, vagy a szakterület vezető egyénisége(i)nek szakértői véleményén) alapulnak.

1. táblázat: Bizonyítékok rangsorolása

Az 1-es fokozatú bizonyítékok közé tartoznak a metaanalízisek, valamint a több randomizált klinikai vizsgálatból származó eredmények. A 2-es fokozatú bizonyítékok még szintén jól tervezett klinikai vizsgálatok, de ezekben a gyengébb feltételek (kisebb elemszám, kevésbé jól definiált vizsgálati csoport, rövidebb követési idő, stb.) miatt a kapott eredmények alkalmazhatósága is korlátozottabb. A 3-as és 4-es fokozatba tartozó bizonyítékok már nem klinikai kísérletek. A belőlük nyert adatok kísérleti megkötés nélküli megfigyeléses vizsgálatokból (3-as szint) vagy egyedi megfigyelésekből és következtetésekből (4-es szint) származnak. Jóllehet a bizonyítékok egy alacsonyabb szintjét képezik, ezért csak fokozottabb körültekintéssel alkalmazhatók, jelentőségük még így is nagy, hiszen gyakran belőlük nőnek ki a tudományos alapokra helyezett magasabb szintű klinikai vizsgálatok. Természetesen az 1A módszer révén jutunk a legjobban bizonyított adatokhoz. Sajnos mindennapi gyakorlatunk során gyakori az is, hogy nem rendelkezünk releváns szisztematikus analízisekből nyert adatokkal. Ilyenkor természetesen az alsóbb szinteken álló, de az elérhető legerősebb bizonyítékokkal rendelkező adatokat vesszük figyelembe, ill. használjuk fel. A bizonyítékokon alapuló orvoslás tehát nem csak a legerősebb vizsgálatokról, és az azokból nyert eredményekről szól, hanem segítséget is nyújt abban, hogy tájékozódni tudjunk a különböző szinteken álló vizsgálatok erejének, megbízhatóságának, módszertani minőségének felismerésében, azok értékelésében.

A bizonyítékok szintje mellett azok erősségének meghatározása is szükséges. Ezt a vizsgálatban nyert adatok minősége, mennyisége és egyezősége alapján adjuk meg. A minőségi kritériumokat a fent említett bizonyíték-szintek határozzák meg. A bizonyítékok mennyisége alatt értjük a bizonyíték forrásául szolgáló megfelelő minőségű tanulmányok számát, a beavatkozás hatásának nagyságát, pontosságát és reprodukálhatóságát. Ide tartozik a konfidencia intervallum, és a statisztikai szignifikancia érték (p-érték) meghatározása, illetve a klinikailag zavaró hatások (confounding factor = zavaró hatás) kizárása is.

A konfidencia intervallum (CI = Confidence Intervall) vagy más néven megbízhatósági tartomány, megadja azt a két szélsőértéket, amelyek közé egy megadott valószínűség mellett a vizsgálatban mért valós értékek esnek. Azaz a pontosság vagy bizonytalanság mértéke, olyan értékhatárokkal jellemezve, amelyek közé a mért (ismeretlen) paraméter valódi értéke a meghatározott biztonsággal tartozik. A megbízhatósági tartomány megadása és ismerete szükséges annak eldöntéséhez is, hogy a vizsgálatban résztvevő betegeknél mért hatások alapján milyen a teljes populációra történő becslés pontossága. Például egy 95%-os CI olyan értékhatárokat jelöl ki, amelyen belül a populáció 95 %-a megtalálható. Ennek alapján a betegek teljes populációjára is lehet következtetni. Ezt mintegy kiegészíti a szignifikancia szint, vagy ismertebb nevén a p-érték (p-value), amely megadja az ún. elsőfajú hiba, a nullhipotézis hibás elvetésének a valószínűségét (nullhipotézis, rövid jelölése többnyire H_0 , mely valamilyen eltérés vagy változás hiányát mondja ki). A klinikai vizsgálat kezdetén feltett állítás (nullhipotézis) elvetése esetén azt mondjuk, hogy a vizsgálat során mért eredmények alapján a megfigyelt hatás a vizsgált beavatkozásra nézve statisztikailag szignifikáns. Ez azt fejezi ki, hogy a mért eredmény -a megadott elsőfajú hiba mellett (szokásosan, ha p kisebb, mint 0.05, akkor a nullhipotézist elvetjük)- a vizsgált beavatkozás és nem a véletlen, vagy egyéb faktorok következménye.

Jogosan merülhet fel a kérdés az olvasóban, hogy a **mindennapi gyógyszerészi gyakorlat** során hol találkozhat ilyen vizsgálatokkal, bizonyítékokkal. Hol jelennek meg ezek az adatok, miben segítik ezek a napi munkát? Alapvetően két jól elválasztható területen alkalmazzuk ezt a szempontrendszert:

1. A szakmai irányelvek (pl. hasi műtéteket követő táplálás), protokollok (pl. citosztatikumok), valamint a helyi terápiás, gyógyszerelési eljárások, esetleg helyi protokollok kidolgozása során (pl. egy kórházban egy hatóanyag kiválasztása, és alkalmazásának rögzítése a helyi kórházi formuláriába).
2. Egy-egy terápiás eljárás, probléma célzott értékelésekor; pl. a „Cochrane Collaboration” keretében (www.cochrane.org); melynek kimondott célja, hogy a gyakorló orvos és gyógyszerész számára, a rendelkezésre álló információk teljeskörű kritikai feldolgozása és értékelése alapján, könnyen és gyorsan felhasználható segítséget nyújtson⁰ és 10.

4.2 A gyógyszerértékelések során is használt metodikai paraméterek

Egy-egy gyógyszerterápiás beavatkozás kimenetét jelentő klinikai eredményeket gyakran a gyakorló szakember számára nehezen értelmezhető, a napi rutin gyakorlatba gyakran csak körülményesen adaptálható formában közlik. Az ilyen helyzetek megelőzésében nyújthatnak segítséget a továbbiakban ismertető számítások, azok eredményeit „újszerűen” kifejező paraméterek. Ezek alkalmazásával pontosabban és könnyebben megtalálhatjuk, megérthetjük az adott vizsgálatból származó bizonyítékok mögött rejlő információtartalmat is, ill. vonhatunk le következtetést a vizsgálat „össz” kimenetét illetően is. A könnyebb követhetőség és érthetőség miatt ezeket egy hipotetikus vizsgálatból származó adatok segítségével mutatjuk be.

Az első megértést szolgáló hipotetikus példában 400 milligramm ibuprofen (nemszteroid gyulladásgátlószer) fájdalomcsillapító hatását láthatjuk placebo kezeléssel összehasonlítva (**2. táblázat**).

Vizsgált kezelés	Kezelt betegek száma	Legalább 50%-os fájdalomcsillapítást elérő betegek száma	Legalább 50%-os fájdalomcsillapítást el nem érő betegek száma
ibuprofen 400 mg	40	22	18
placebo	40	7	33

2. táblázat A 400 milligramm ibuprofen fájdalomcsillapító hatása placebo kezeléssel összehasonlítva (hipotetikus példa adatai)

A betegeknél a fájdalmat mérő vizuális analóg skálán elért legalább 50%-os mértékű fájdalomcsillapító hatást tekinthetjük hatásosnak. 40 beteg részesült ibuprofen és ugyanennyi placebo kezelésben. A meghatározott paramétereket (eredményközlési mutatókat) táblázatosan foglaltunk össze (**3. táblázat**).

Kezelt csoport eseményhányadosa (Experimental Event Rate – EER)	$22/40 = 0,55$
Esemény-előfordulás a kontrollcsoportban (Control Event Rate – CER)	$7/40 = 0,175$
Relatív kockázat (Relativ Risk – RR), relatív haszon (Relative Benefit – RB)	$0,55/0,175 = 3,14$ $3,14 \times 100 = 314\%$
Relatív kockázat-csökkenés (Relative Risk Reduction – RRR), relatív kockázat-növekedés (Relative Risk Increase – RRI)	$(0,55-0,175)/0,175 = 2,14$ $2,14 \times 100 = 214\%$
Abszolút kockázat-csökkenés (Absolute Risk Reduction – ARR) vagy abszolút kockázat-növekedés (Absolute Risk Increase – ARI)	$0,55-0,175 = 0,375$ $0,375 \times 100 = 37,5\%$
Kezelendő betegszám (Number Needed to Treat – NNT)	$1/(0,55-0,175) = 2,66$ kerekítve = 3
Vizsgált csoportban bekövetkező esemény esélyértéke	$22/18 = 1,2$
Kontroll csoportban bekövetkező esemény esélyértéke	$7/33 = 0,21$
Esélyhányados (Odds Ratio – OR)	$1,2/0,21 = 5,7$

3. táblázat A hipotetikus példa alapján számított eredményközlési mutatók

a. Kezelt csoport eseményhányadosa (EER), esemény-előfordulás a kontrollcsoportban (CER)

A kiértékelés során először meghatározzuk az egyes kezelési csoportokban megfigyelt eseményhányadost. Ez nem más, mint a kezelt/vizsgált és a kontroll csoportban az előzetesen meghatározottak szerint keresett (mért) esemény bekövetkeztének megállapítása, példánkban a fájdalomcsillapító hatás detektálása (a kezelt csoport eseményhányadosa az Experimental Event Rate = EER; míg az eseményelőfordulás a kontrollcsoportban a Control Event Rate = CER). A keresett esemény a minta esetünkénél a legalább 50%-os fájdalomcsillapító hatás kialakulását, előfordulásának gyakoriságát jelenti. A CER és EER meghatározásához ezért elosztjuk a vizsgált esemény számát az adott kezelési csoportba tartozó kezelt betegek számával:

$$\text{CER, EER} = \text{vizsgált esemény száma} / \text{kezelt betegek száma}$$

A példánkban a kezelt csoportban 22, a placebo csoportban 7 ilyen beteg volt, ezért: $\text{EER} = 22/40 = 0,55$; $\text{CER} = 7/40 = 0,175$.

b. Relatív kockázat (RR), relatív haszon (RB)

A következő lépés a két csoportban mért események gyakoriságának legegyszerűbb összefüggését mutatja meg számunkra, amikor is azt fejezzük ki, hogy a kezelt csoportban észlelt események gyakorisága hogyan viszonyul a kontroll

csoportban észlelt események gyakoriságához. Ez a relatív kockázat (Relative Risk = RR), vagy relatív haszon (Relative Benefit = RB), attól függően, hogy vizsgálatunkban mi a mért esemény. Meghatározásához a két csoportban mért eseményhányados hányadosát képezzük:

$$\mathbf{RR \text{ vagy } RB = EER / CER}$$

Ezeket az értékeket a még egyszerűbb érthetőség és könnyebb kezelhetőség érdekében akár százalékosan is kifejezhetjük (értelemszerűen az osztással nyert eredmény 100-al történő szorzásával). A relatív kockázat természetesen elsősorban azokra a vizsgálatokra vonatkozik, ahol egy egészségügyi kockázat bekövetkeztét mérjük. Hipotetikus példánkban, mivel a vizsgált esemény a fájdalom megszűnése, ezért itt relatív haszonról beszélhetünk. Az így kapott 3,14-es érték (azaz a $0,55/0,175=3,14$, vagyis 314%) azt mutatja meg számunkra, mivel egynél nagyobb, hogy az ibuprofen kezelés jobb, mint a placebo terápia. Ha RR, vagy RB értéke egy, akkor a csoportok között nincsen mérhető különbség (legalábbis a célértékben).

c. Relatív kockázat-csökkenés (RRR), relatív kockázat-növekedés (RRI)

Előzőeknél is több információt hordoz a relatív kockázat-csökkenés (Relative Risk Reduction = RRR) vagy relatív kockázat-növekedés (Relative Risk Increase = RRI):

$$\mathbf{RRR = (CER - EER) / CER}$$

$$\mathbf{RRI = (EER - CER) / CER}$$

Ezeket az értékeket az egyszerűbb érthetőség és könnyebb kezelhetőség érdekében szintén százalékosan is kifejezhetjük (értelemszerűen az osztással nyert eredmény 100-al történő szorzásával). Ez egy meghatározott esemény gyakoriságának százalékos csökkenését (RRR), vagy növekedését (RRI) jelenti a kezelt csoportban a kontroll csoporthoz képest. Azt fejezi ki, hogy a vizsgált kezelés milyen arányban változtatja meg a mért kimenetet. Kockázat-csökkenésről értelemszerűen akkor beszélhetünk, ha azt vizsgáljuk, hogy a vizsgált kezelés alkalmazása milyen mértékben csökkenti a mért kimenet gyakoriságát. Amennyiben a vizsgálatban úgy tesszük fel kérdésünket, hogy a kezelés alkalmazása mennyivel több esetben bizonyul hatásosnak, akkor kockázat-növekedésről beszélünk. Segédpéldánknál maradva, az ibuprofen kezelés a legalább 50%-os fájdalomcsillapítás előfordulását 2,14-al, vagyis 214%-al növelte a placebohoz képest. Azonban csak önmagában, mintegy kiemelve ezt az adatot akár megtévesztő következtetéseket is levonhatunk. A relatív kockázat változása ugyanis nem mutat rá az esemény előfordulásának gyakoriságára a vizsgált populációban („*a jelenség tényleges előfordulására, ill. súlyára*”), mivel „csak” a megfigyelt események gyakoriságának százalékos változását mutatja. Egy –előző példánkkal szemben– számottevően ritkábban bekövetkező esemény vizsgálatakor, ha annak eseményhányadosa például 0,61% a kezelt csoportban (EER=0,0061) és 0,2% a kontroll csoportban (CER=0,002), az RRI értéke ugyancsak 206% lesz!

d. Abszolút kockázat-csökkenés. (ARR), abszolút kockázat-növekedés ARI

Előzőeknél is kifejezőbb az ún. abszolút kockázat-csökkenés (Absolute Risk Reduction = ARR) vagy abszolút kockázat-növekedés (Absolute Risk Increase = ARI) mértékének megállapítása, amely már egy meghatározott esemény gyakoriságának a különbségét is kifejezi a kezelt csoportban a kontroll csoporthoz képest. Így ez alkalmas

már arra is, hogy a jelentős és jelentéktelen változás közötti különbségre is rámutasson. Amennyiben egy kezelésre bekövetkező pozitív esemény növekedését mérjük, akkor az ARR helyett az un. abszolút kockázat-növekedésről (ARI) beszélünk:

$$\text{ARR} = (\text{CER} - \text{EER})$$

$$\text{ARI} = (\text{EER} - \text{CER})$$

Ezeket az egyszerűbb érthetőség és könnyebb kezelhetőség érdekében százalékosan is kifejezhetjük, értelemszerűen az osztással nyert eredmény 100-al történő szorzásával. A mintapéldánkban - jóllehet az nem egy valódi kockázatra vonatkozik - a kiszámított eredmények szerint a legalább 50%-os fájdalomcsillapító hatás gyakoriságának a különbsége a két csoport között 37,5%-os. Visszaulva az előző pontnál bemutatott problémára megállapítható, hogy arra az esetre, ha 0,61% volt az eseményhányados a kezelt és 0,2% a kontroll csoportban, akkor az ARI értéke is „csak” 0,41%.

e. Kezelendő betegszám (NNT)

A mindennapi gyakorlatban azonban kezelési csoportok közti eltérések (gyakran tizedszázalék pontosságú értékek) nehezen megjegyezhetők, értelmezésük sokszor hosszabb időt igényel. A levont következtetések eredményének igazán gyors és könnyebb megítélésére ezért bevezették a kezelendő betegszám fogalmát (Number Needed to Treat = NNT). Ez az érték azt fejezi ki, hogy minimálisan hány beteget szükséges kezelnünk ahhoz, hogy egy betegnél a kívánt pozitív változást a vizsgált terápia eredményeként érjük el (vagy esetleg egy nem kívánt eseményt elkerüljük). Természetesen a kezelendő betegszám (NNT értéke) nem mondja meg, hogy a kezelték közül ki lesz az az egy, aki elkerüli a nem kívánt eseményt, vagy kinél következik be a várt pozitív változás. Kiszámítása egyszerű, az ARR vagy ARI reciprok értékét kell képeznünk:

$$\text{NNT} = 1 / \text{ARR} \quad \text{vagy} \quad 1 / \text{ARI}$$

Példánknál maradva, ezt úgy foglalhatjuk össze, hogy ez alapján 2,7 (gyakorlatilag 3) beteget kell minimálisan kezelnünk 400 milligramm ibuprofennel ahhoz, hogy 1 betegnél –a gyógyszerezésnek köszönhetően- következzen be a pozitív változás, azaz a fájdalomcsillapítás. Az azonos célt szolgáló, de különböző kezelések esetén így az NNT ismeretében képesek vagyunk meghatározni a hatékonyabbat szakmai alapon. Ha két beavatkozást az NNT alapján hasonlítunk össze, mindig jellemezni kell a komparator beavatkozást is, beleértve a beavatkozások szükséges időtartamát és a kimeneteket is. A legjobb természetesen az, ha NNT értéke 1, mely azt jelezné, hogy minden beteg jobban lett a vizsgált terápia következtében. Gyakorlatban találkozunk ugyan 1-hez közeli NNT értékekkel, mint antibiotikum és placebo összehasonlításakor *Helicobacter pylori* eradikációban, vagy fejtetű kiirtásánál permethrin és placebo kezelést összehasonlítva (NNT értékét 1,1-nek határozták meg ezekben a vizsgálatokban). Érdeemes megemlíteni, hogy a profilaktikus célú beavatkozások, ahol relatíve kis hatás nagyszámú emberben jelentkezik, magas (gyakran 20-200) NNT értékeket adnak. Önmagában NNT nagysága tehát nem jelenti a terápia hatástalanságát, ennek megítéléséhez ismernünk kell, hogy a beavatkozás profilaktikus vagy közvetlen terápiás céllal történt-e.

A gyógyszerek esetében gyakran a mellékhatások közti különbségek ismerete épp olyan meghatározó egy-egy terápia kiválasztásánál, mint maga a hatás. Ennek mérésére NNT analógiájára meghatározható az a betegszám, amelyet kezelve egy esetben mellékhatás lesz a kezelés eredménye (Number Needed to Harm – NNH).

A kezelendő betegszám alkalmazásánál, bár szemléletesen fejezi ki egy beavatkozás hatását, néhány körülmény figyelembe vétele szükséges. Alapvető fontosságú, ha több vizsgálatból származó NNT értékeket hasonlítanak össze, hogy ezt csak azonos kimenettel rendelkező vizsgálatok esetében szabad közvetlenül megtenni.

f. Esélyhányados (OR)

Az eddig felsorolt jellemző paraméterek mellett a klinikai vizsgálatok kiértékelésekor gyakran találkozhatunk az ún. esélyhányadossal (Odds Ratio = OR) is. Ez azt fejezi ki, hogy hányszoros volt az állapotjavulás vagy mellékhatás kialakulása a két vizsgált csoport között. Ha OR értéke 1, akkor nincs különbség a vizsgált csoportok között a hatás tekintetében. Egy esemény esélyértékét (odds) egyszerűen úgy számítjuk ki, hogy a bekövetkezett események számát elosztjuk a be nem következett események számával. Példánkban a kezelt csoportban 40 betegből 22-nél következett be a mért esemény (legalább 50%-os volt a fájdalomcsillapító hatás), míg a be nem következett események száma (akiknél ez a hatás nem volt mérhető) $40-22=18$ volt. Ugyanez a kontroll csoportban 7 és 33 volt. Ha már ismerjük az egyes kezelési csoportokban a vizsgált esemény előfordulásának esélyértékét, akkor ezek arányát a következő képlet segítségével határozhatjuk meg:

$$\text{OR} = \text{esélyérték a kezelt csoportban} / \text{esélyérték a kontroll csoportban}$$

Annak az esélye a példánkban, hogy a vizsgált esemény (legalább 50%-os fájdalomcsillapító hatás) bekövetkezzen a kezelt csoportban 5,7-szeres a kontroll csoporthoz képest.

Az eddig tanultak alapján a következő fejezetben már egy konkrét terápiás elemzés és értékelés, az antidepresszánsok alkalmazásának elemzésével sajátíthatjuk el ezen módszertan gyakorlati alkalmazhatóságát.

5. A Cochrane elemzés (Botz Lajos)

A tudományos ismeretanyag szisztémás áttekintésének és kritikai elemzésének szükségessége eredményezte, hogy a szakemberek figyelme a kérdés felé irányult. Az EBM alapelveit *Archibald Leman Cochrane* (1909-1988) Oxfordban dolgozó orvos 1971-ben publikálta "*Effectiveness and Efficiency*" címmel, majd *Austin Bradford Hill* és *Richard Doll* munkatársaival közösen fektették le ennek a módszertannak az alapelveit. Ezen az alapon szerveződött meg a **Cochrane együttműködés** (The Cochrane Collaboration) 1993-ban. Az együttműködés által meghatározott értékelési metodika alapján aztán egyre több rendszerezett áttekintés kiadására került sor, amelyeket időről időre aktualizálnak. Ezzel megteremtődött annak lehetősége, hogy a gyakorló szakember hiteles, az érintett szakterület vezető szakembereinek konszenzusán alapuló kritikai értékelés figyelembevételével tájékozódhasson egy-egy gyakorlati kérdésben.

A Cochrane együttműködés egy nemzetközi hálózat, amely felépítésében is tükrözi azokat a pontos értékelési eljárási elveket, amely az általuk kiadott elemzéseket (Cochrane reviews) jellemzi. A kiadott elemzéseket az egyes szakterületekben jártas nemzetközi csoportok, az ún. Cochrane elemzési csoportok (Cochrane Review Groups – CRGs) készítik el. Az egyes elemzések előtt, az adott elemzés módszerét részletesen leíró elemzési protokollokat is közzé tesznek. Az 52 elemzési csoport lefedi az egészségügyi szakterületek teljes körét. A Cochrane együttműködés része továbbá az ún. „Fogyasztói Hálózat” (Consumer Network), amely az egészségügyi szolgáltatások felhasználóinak érdekeit képviseli. A kiadott elemzések helyes módszertanát az ún. Metodikai Csoport (Methods Groups –MGs) dolgozza ki. A metodikai csoportok munkája rendkívül kiterjedt; magában foglalja az eredmények statisztikai elemzését; a nem-randomizált, klinikai vizsgálatokból származó adatok értékelését; de még a nem kívánatos események fontosságának megítélését is. A földrajzi és nyelvi különbségek kiegyenlítését a világ különböző területein működő tucatnyi Cochrane központ (Cochrane Centers) munkatársai végzik.

A Cochrane együttműködés által kiadott elemzéseket, a Cochrane könyvtár (The Cochrane Library) tartalmazza. Az elemzések lényegi összefoglalása szabadon elérhető, míg a teljes tartalom előfizetéssel érhető el on-line (www.thecochranelibrary.org). A keresés során a megfelelő keresőszót beírva megkapjuk az elérhető elemzések listáját. 0

A Cochrane együttműködés keretében kiadott elemzések, ahogyan már korábban utaltunk rá, igen szigorú, részletesen és a legapróbb részletekig előre meghatározott elemzési módot követnek. Az elemzési módszer vázlatát mutatjuk be az **1. ábrán**. A kiválasztott elemzés bemutatásakor mi is ennek az eljárási menetrendnek az egyes lépéseit követjük.



1. ábra: Cochrane elemzés folyamataábrája

Az elemzés további folyamatának részletesebb megismerése érdekében célszerűbb, ha ezeket olyan gyakorlati példán keresztül ismerjük meg, amely gyakori és “*hétköznapi*” gyógyszerelési problémát jelent, nem igényli egy szűkebb speciális szakmai terület beható ismeretét, ugyanakkor konkrét gyakorlati kérdése megválaszolását járja körül. Ez a példánk a továbbiakban az amitriptyline antidepresszáns hatóanyag hatékonyságának és tolerálhatóságának vizsgálata triciklikus/heterociklikus antidepresszánsokkal és szelektív szerotonin visszavétel gátlókkal összehasonlítva lesz.

5.1 Problémafelvetés, célkitűzés

Ebben az első fejezetben a szisztematikus áttekintés céljának egyértelmű és tömör meghatározása történik annak érdekében, hogy az valójában a kérdés lényegi részét kifejező problémafelvetés legyen, továbbá hogy a legmagasabb szintű ajánlást lehessen elérni.

Ismertetett példánkban a kitűzött probléma lényegi felvetése:

- Amitriptyline hatékonyságának és tolerálhatóságának vizsgálata triciklikus/heterociklikus antidepresszánsokkal és szelektív szerotonin visszavétel gátlókkal összehasonlítva.

A vizsgálatok felépítésén múlik, hogy a megfigyelt összefüggések mennyire lesznek érvényesek, azaz milyen valószínűséggel írják le a valóságot. A vizsgálatoknak azt a tartalmát, amely biztosítja a minél valószínűbb eredmény elérését nevezzük validitásnak. Az elemzés célkitűzésekor, majd annak felépítése során ezért kell gyakorlatias megközelítést tükrözni és figyelemmel lenni annak általánosíthatóságára is.

A célként kijelölt kérdésre bizonyíték erejű választ kell keresni. A bizonyítékokon alapuló értékelés szempontjából minden kezelés (pl. gyógyszerterápia), vagy egyéb klinikai vizsgálat során az egészséggel, betegséggel összefüggő megfigyelés, megállapítás bizonyítéknak tekinthető.

5.2 Az elemzés kritérium feltételeinek meghatározása

5.2.1 *Elemzett tanulmányokra vonatkozóan*

Az értékelés pontos feltételeinek és a szempontok súlyozásának meghatározása előzetesen történik. Ez minden szisztematikus elemzés alapvető jellemzője. Fontos, hogy ezek a tulajdonképpen értékelés előtt egyértelműen kijelölik az elemzés módszertanát, egy-egy értékelési szempont súlyát és az értékelő mozgásterét.

Mintaként hozott esetünknel kizárólagosan olyan tanulmányokat vettek figyelembe, amelyek randomizált klinikai vizsgálatok voltak, amelyben a betegek elsődleges diagnózisa depresszió volt és ahol a vizsgált készítményt más triciklikus/heterociklikus antidepresszánsal, vagy valamelyik szelektív szerotonin visszavétel gátló gyógyszerrel hasonlították össze.

A tanulmányok rendkívül alapos, részletekre is kiterjedő áttekintése azért is fontos, mivel a vizsgálatok minősége (felépítése, kivitelezése, adatelemzése), valamint a rögzített standardoknak történő megfelelése határozza meg az elemzés végén a következtetések és a levonható eredmények értékét, bizonyító erejét.

5.2.2 *Résztevőkre vonatkozóan*

Ennél a Cochrane elemzésnél is -mint általában, hasonló esetekben- nemtől és életkortól függetlenül minden olyan tanulmányt figyelembe vettek, ahol a betegek a beválasztási kritériumoknak megfeleltek. A pontos, rögzített diagnózis meghatározása is ennél a pontnál történik. A példánkban bemutatott vizsgálatban minden, a depresszió diagnózisának meghatározására használt módszert figyelembe vettek. Nem számított kizárósi kritériumnak egyéb, pszichiátriai, társbetegség fennállása sem. Kizárták viszont azokat a vizsgálatokat (közleményeket), melyeknél a gyógyszer hatásának vizsgálata

nem depresszióra irányult (pl. antidepresszánsok adjuváns fájdalomcsillapító hatásának vizsgálata, stb.).

5.2.3 Kezeléssel kapcsolatban

Kizárólag olyan depresszióra irányuló összehasonlító, randomizált klinikai vizsgálatokat vettek figyelembe, amelyeknél az összehasonlításban a vizsgált csoport amitriptylint, a kontroll csoport valamilyen más triciklikus/heterociklikus antidepresszánsot vagy szelektív szerotonin visszavétel gátló gyógyszert (fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, paroxetine, citalopram) kapott.

A demonstrációs példánk választásánál az volt a célunk, hogy **major rekurrens depressziós** betegeknek alkalmazott antidepresszánsokra keressünk elemzéseket. A kereséshez első körben az „*antidepressant*” és a „*depression*” keresőszavakat használtuk. Eredményül több mint 294 elemzést kaptunk! A visszavont elemzéseket és az elemzési protokollokat, továbbá a terápiás alcsoportokra (idősek, gyermekek, dohányosok stb.) vagy egyéb pszichiátriai betegségekre (bulimia nervosa, borderline személyiség, Parkinson kór stb.) készült elemzéseket kizárva végül öt elemzés maradt. Az így kiválasztott elemzések, további szűkítés szempontjából, legfontosabb jellemzőit az **1. táblázat** tartalmazza.

Cochrane elemzések	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
Elemzett vizsgálatok (betegek) száma	10 (731)	12 (NA)	35 (2013)	9 (751)	194 (NA)
Kiválasztási kritériumok	RCT	RCT	RCT	RCT és CRT	RCT
Elemzés mérete (oldal)	47	80	110	22	130
Szerzők megjegyzési	NA	Eredmények alkalmazásakor óvatossággal kell eljárni	Pontosabban megszerkesztett klinikai vizsgálatok szükségességek	NA	NA

RCT: randomizált klinikai vizsgálat

CRT: kvázi-randomizált klinikai vizsgálat

NA: nincs adat

1. táblázat: A mintaként szolgáló Cochrane elemzés kiválasztási szempontjai

Az öt megadott Cochrane tanulmány az alábbi címekkel jelent meg: (1) *Antidepressants plus benzodiazepines for major depression*, (2) *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents*, (3) *Low dosage tricyclic antidepressants for depression*, (4) *Active placebos versus antidepressants for depression*, (5) *Amitriptyline for depression*. A feltett kiindulási kérdés és a főbb jellemzők alapján (1. táblázat) kijelölt öt Cochrane elemzés között érdemi különbség nem mutatkozott. Ennek oka az, hogy a Cochrane tanulmányok elkészítése és felépítése szigorú követelmények és szabályok szerint történik. Ezért a továbbiakban már részletesen is tárgyalt példaként a legátfogóbb, legtöbb vizsgálatot értékelő elemzést jelöltük ki, amely a legtöbb korábban megismert metodikai paramétert (OR, NNT, NNH) tartalmazza. Ezek alapján az 5-ös referenciaszámú, a táblázat utolsó oszlopában bemutatott, Cochrane elemzést találtuk a legtöbb feltételünknek megfelelőnek, így ennek részletesebb bemutatását választottuk. Az amitriptylin egyike az elsők között megismert hatékony antidepresszív hatóanyagunknak, amely erősebb szerotonin és gyengébb noradrenalin visszavételt gátló hatással bír. Aktív metabolitja a

nortriptylin gyakorlatilag szelektív noradrenalin reuptake-gátló hatást fejt ki. Jelentős antikolinerg, antihisztaminerg és alfa-receptor-bénítő hatásai miatt viszonylag gyakrabban jelentkeznek nemkívánatos hatások is (szájszárazság, álmoság, szédülés, székrekedés, stb.). Az amitriptylin hatóanyagú készítmények alkalmazása napjainkra hazánkban háttérbe szorult, sokkal inkább, mint más európai országokban, vélhetően az erős és hatásos(abb) marketingnek is köszönhetően. Az amitriptylin helytálló ismerete, klinikai megítélése azonban továbbra is jelentős maradt, különösen akkor, mikor újabb hatóanyagok eredményességét kell megítélnünk. A kiválasztott elemzés konkrétan felvetett célja:

- egyértelmű választ keresni és adni a rendelkezésre álló ismeretanyag alapján arra, hogy milyen az amitriptyline hatékonysága és biztonságossága a többi triciklikus/heterociklikus antidepresszáns, valamint a szelektív szerotonin visszavétel gátló gyógyszerekhez képest.

5.2.4 *Kimenet mérésére vonatkozóan*

Annak érdekében, hogy egy klinikai probléma alapján feltett kérdést megválaszolhassunk, valamilyen paramétert mérni kell, vagy valamilyen eseményt rögzíteni. Ezek a paraméterek valójában a beavatkozás kimenetelének megítélési szempontjai. A statisztikai terminológia ezeket **célváltozónak** vagy **hatásmutatónak** nevezi. A bizonyítékokon alapuló orvoslás szótára azonban csaknem kizárólagosan angol eredetű, ezért ezen a területen elsősorban a végpontok (endpoints) kifejezés használata terjedt el. A vizsgálatban a megfigyelt klinikailag jelentős eseményeket szilárd, vagy elsődleges végpontnak, míg a „*csupán*” prognosztikus, kisebb jelentőségű célváltozókat **pótvégpontnak**, vagy másodlagos, harmadlagos stb. végpontnak nevezik.

Esetünkben két egymástól független ilyen hatásmutatót lehetett meghatározni: (1) a hatásosságot, ami itt azt jelenti, hogy a vizsgált alanyok jobban lettek-e a kezelés hatására, és a (2) tolerálhatóságot, azaz azt, hogy a betegek mellékhatásokat tapasztaltak-e. Így mindkettő kemény végpontnak tekinthető.

5.3 Kutatási stratégia

A Cochrane tanulmányok egyik alapvetően fontos ismérve, hogy az elemzésbe vonható tanulmányok felkutatása, az előzetesen meghatározott kritériumok alapján, nagy nemzetközi adatbázisok alapján történik, rendszerint széles időintervallumot felölelően és a keresés stádiumában nyelvi korlátok nélkül. A mintaként szolgáló tanulmányunk esetében az elektronikus keresés a Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register (CCDANCTR) adatbázisban megtalálható szakirodalmak között történt. Ez alapján azok a tanulmányokat választották ki, amelyek a következő keresési kritériumok valamelyikének megfeleltek:

Diagnózis = depress* vagy dysthymi* vagy affective disorder*
és
Beavatkozás = amitriptyline

A korábban kiadott rendszerezett elemzésekre, releváns közlemények citált közleményeire, valamint a nem publikált vizsgálatokra kézi keresést végeztek.

5.4 Értékelési metodika

A tanulmányokat egy előre rögzített értékskála segítségével rangsorolták. Kizárták azokat a közleményeket, amelyek nem kielégítőek. A vizsgált szempontok közül kiemelt szerepe van a beteg beválogatásnak és besorolás véletlenszerűségének (azaz a betegek azonos eséllyel kerültek-e az egyik vagy másik csoportba). Az elemzők nagy figyelmet fordítanak arra is, hogy a betegek nyomonkövetése az egész következtetést torzító szint felett maradjon. Általános vélekedés, hogy nem lehet következtetést levonni azokból a vizsgálatokból, amelyeknél 20%-nál nagyobb követési hiányt, vagy **lemorzsolódást** (lost to follow-up) találnak.

Részletes leírást találunk itt arra vonatkozóan is, hogy a kiválasztott elemzésekből milyen módszerrel történt az adatokra kiválasztása, milyen statisztikai elemzést alkalmaztak az értékelés során, beleértve a különböző kezelési alcsoportok analízisét. Ebben a fejezetben kapunk információt a hiányzó adatokról és az egyes vizsgálati adatoknál előforduló heterogenitás meghatározásáról is.

Esetünkben a hatásossági végpontok kiértékelésére megvizsgálták a kezelésre reagáló betegek és a randomizált betegek arányát (eredeti kezelési szándék szerinti analízis = intention-to-treat analysis). A hatásosság számszerű meghatározására az elemzésben két depressziós skálát alkalmaztak. A Hamilton féle skálát (Hamilton Depression Scale: HMD) és a Montgomery féle skálát (Montgomery and Asberg Depression Scale: MADRS). Azoknál a kiválasztott vizsgálatoknál, ahol a kezelés hatásosságát nem definiálták, ott az elemzés során a betegeknek mérhető legalább 50%-os MADRS vagy HMD depressziós skálán mért csökkenés jelentette azt, hogy a kezelés hatásos. A kezelés tolerálhatóságát a vizsgálatból kiesett és randomizált betegek, illetve a mellékhatást tapasztaló és randomizált betegek arányának meghatározásával mérték.

A hatásosság és tolerálhatóság statisztikai analíziséhez, az előző fejezetből már megismert metodikai paramétert, az esélyhányadost (odds ratio – OR) alkalmazták. A hatásosság statisztikai kiértékelésekor a depressziós skálák értékeinek az átlagtól mért standard eltérését (standardized mean difference – SMD) is meghatározták. A vizsgálatokból származó adatok heterogenitásának meghatározására a Chi-négyzet próbát alkalmazták. A statisztikai analízist a STATA 7.0 szoftver segítségével végezték.

5.5 Tanulmányok összegyűjtése és leírása

A Cochrane összefoglalónak ezen szakasza azoknak a tanulmányoknak a rövid, lényegi ismérveit foglalja össze, amelyek a kritikai vélemény kialakítására alkalmasak. Az értékelésből kizárt tanulmányokat is összefoglalóan ismerteti, kiemelve a kizárásuk okait. Ennél az elemzésnél összesen 227 randomizált klinikai vizsgálat volt. Ezek közül 33 vizsgálatot zártak ki. Mellőzésük alapvetően a korábban meghatározott kritérium-feltételeken alapult. Így 32 vizsgálatot azért zártak ki, mert nem történt hatékonyságra és tolerálhatóságra vizsgálat, egyet pedig azért mert a vak és nyílt vizsgálati módszert keverve alkalmazták.

Az elemzésbe bekerült 194 vizsgálatból 147 az amitriptylint más triciklikus/heterociklikus antidepresszánsokkal hasonlította össze, míg 47 vizsgálatban az összehasonlítás szelektív szerotonin visszavétel gátlókkal történt. Az egyes vizsgálatokban résztvevő betegszám átlaga 81,7, míg mediánja 51 volt. A követési idő átlagosan 5,2 hét volt. 54 vizsgálatot fekvőbetegeken, míg 70-et járóbetegeken végeztek. A fennmaradó vizsgálatoknál 27 esetben a beválogatás mind járó-, mind fekvőbetegekből történt. 24 vizsgálatban a beválogatást házi orvosok végezték; a fennmaradó 19 vizsgálatnál pedig nem voltak egyértelműek a beválogatás körülményei.

A résztvevők tekintetében a vizsgálatok legnagyobb részébe major depressziós betegek kerültek, de 5 vizsgálatba bipoláris betegeket, míg 6 vizsgálatba kevert szorongásos-depressziós és 2 vizsgálatba dysthymiás betegeket vontak be. A bevont betegek 18 és 65 év közöttiek voltak néhány vizsgálat kivételével, ahol 65 évnél idősebb betegeket is beválogattak a vizsgálatba.

5.6 Minőséget jelző paraméterek értékelése

Az előző fejezetben leírtaknak megfelelően pontozták a tanulmányokat, amelyek pontértéke 8 és 32 között változott. A maximálisan elérhető pontszám 46 volt. A magasabb értékek jobb minőségű tanulmányokat jeleznek. Az értékek átlaga esetünkben 18 volt, amely a 194 kiválasztott vizsgálat átlagos/gyenge minőségére utal! Ez a minőségre utaló érték 17,2 volt azoknál a vizsgálatoknál, ahol az amitriptylint más triciklikus/heterociklikus antidepresszánsokhoz hasonlították, míg 20,3 volt ott, ahol az összehasonlításban szelektív szerotonin visszavétel gátlót használtak. Ez alapján a két csoportba tartozó vizsgálatok között jelentős (statisztikailag is szignifikáns, $p < 0,001$) minőségbeli különbség látható.

A randomizáció titkosságának megőrzésére alkalmazott módszert alig 12 vizsgálatban ismertették csak az elvárásoknak megfelelően. Ezek közül 7 vizsgálatnál a bemutatott módszer nem volt megfelelő, míg a fennmaradó 5-nél ugyan ismertették, de nem alkalmazták. Hat vizsgálatnál nem volt egyértelmű a vaktság ténye, míg 9 vizsgálatban csak egyszeres-vak elrendezést alkalmaztak. A többi vizsgálat kettős-vak elrendezésű volt.

5.7 Eredmények összegzése és bemutatása, terápia kimenetének számszerűsítése

A végső megállapításra hatással bíró tényezők összegzése, számbavétele történik ebben a fejezetben. A példánknál összesen két fő kimenetet vizsgáltak (hatásosság, tolerálhatóság), összesen három elrendezésben: (1) amitriptylin versus más triciklikus/heterociklikus antidepresszáns és szelektív szerotonin visszavétel gátló; (2) amitriptylin versus más triciklikus/heterociklikus antidepresszáns; (3) amitriptylin versus szelektív szerotonin visszavétel gátló. Az alcsoportokat külön kiértékelésben vizsgálták. Ezek alapján a következő eredményeket kapták, amelyeket az **2. táblázatban** mutatunk be. A táblázatban látható adatok értékelésére példaként nézzük meg az összesített hatásosságot és tolerálhatóságot.

Összehasonlítás 01 – összesített hatásosság

Kimenet neve	Vizsgálatok száma	Résztvevők száma	Statisztikai módszer	Eredmény (CI)
01 Hatásos kezelés (intention-to treat)	104	7422	Esélyarány (95% CI)	1,12 (1,02, 1,23)
04 végső értékek átlaga	53	4019	Standard eltérés az átlagtól (95% CI)	0,13 (0,04, 0,23)

Összehasonlítás 02 – összesített tolerálhatóság

Kimenet neve	Vizsgálatok száma	Résztvevők száma	Statisztikai módszer	Eredmény (CI)
01 Kiesett betegek	174	14926	Esélyarány (95% CI)	0,96 (0,89, 1,04)
02 mellékhatást észlelő betegek	54	5465	Esélyarány (95% CI)	0,66 (0,59, 0,74)

Összehasonlítás 03 – hatásosság más triciklusos/heterociklusos antidepresszánsokkal szemben

Kimenet neve	Vizsgálatok száma	Résztvevők száma	Statisztikai módszer	Eredmény (CI)
03 Hatásos kezelés (intention-to treat)	84	5376	Esélyarány (95% CI)	1,11 (0,99, 1,25)
04 végső értékek átlaga	29	1360	Standard eltérés az átlagtól (95% CI)	0,18 (0,00, 0,35)

Összehasonlítás 04 – tolerálhatóság más triciklusos/heterociklusos antidepresszánsokkal szemben

Kimenet neve	Vizsgálatok száma	Résztvevők száma	Statisztikai módszer	Eredmény (CI)
03 Kiesett betegek	128	9156	Esélyarány (95% CI)	1,07 (0,96, 1,19)
04 mellékhatást észlelő betegek	29	1360	Esélyarány (95% CI)	0,67 (0,58, 0,78)

Összehasonlítás 05 – hatásosság szelektív szerotonin visszavétel gátlókkal szemben

Kimenet neve	Vizsgálatok száma	Résztvevők száma	Statisztikai módszer	Eredmény (CI)
03 Hatásos kezelés (intention-to treat)	20	2046	Esélyarány (95% CI)	1,14 (0,95, 1,36)
04 végső értékek átlaga	24	2659	Standard eltérés az átlagtól (95% CI)	0,09 (-0,01, 0,19)

Összehasonlítás 06 – tolerálhatóság szelektív szerotonin visszavétel gátlókkal szemben

Kimenet neve	Vizsgálatok száma	Résztvevők száma	Statisztikai módszer	Eredmény (CI)
01 Kiesett betegek	46	5770	Esélyarány (95% CI)	0,84 (0,75, 0,95)
02 mellékhatást észlelő betegek	12	2155	Esélyarány (95% CI)	0,65 (0,55, 0,78)

2. táblázat: Amitriptilin hatásossága és tolerálhatósága más triciklusos/heterociklusos antidepresszánsokkal és szelektív szerotonin visszavétel gátlókkal szemben

Az összesített hatásosság tekintetében a kezelésre reagálók számának vizsgálatakor (2. táblázat, 01.01 elemzés) összesen 104 randomizált klinikai vizsgálatot vettek figyelembe, amely 7422 beteget jelentett. A statisztikai kiértékelés alapján az összesített esélyarány (OR) szerint több beteg reagál amitriptylin kezelésre, mint a triciklikus/heterociklikus antidepresszánsokra és szelektív szerotonin visszavétel gátlókra (OR = 1,12; 95% CI = 1,02-1,23). Ez alapján kiszámítható **NNTB** (number needed to benefit) értéke, amely megmutatja azt a minimálisan kezelendő betegszámot, ahol egy betegnél az amitriptylin kezelés eredményeként javulás lesz tapasztalható. Ez tulajdonképpen megegyezik az NNT értékkel, azonban kifejezi annak pozitív irányultságát is. Ez az érték esetünkben 50-nek adódott.

A depressziós skálákra kapott végső értékek átlagának elemzésekor (2. táblázat, 01.04 elemzés) 53 vizsgálatban 4019 betegnél (2004 HMD és 2015 MADRS) értékelték az eredményeket. Az átlagtól való standard eltérés (SMD) alapján az amitriptylin itt is hatásosabbnak bizonyult (SMD = 0,13; 95% CI = 0,04-0,23).

Az összesített tolerálhatóság vizsgálatakor a vizsgálatból kiesett betegek adatait (159 vizsgálat, 14926 beteg) elemezve (2. táblázat, 0201 elemzés) a kiesési ráta hasonlóan adódott a vizsgált csoportokban (OR = 0,96; 95% CI = 0,89 – 1,04). Az **NNH** (number needed to harm) értéke szintén kiszámítható. Ez azt fejezi ki, hogy hány beteget amitriptylinnel történő kezelésekor lép fel egy betegnél biztosan valamilyen mellékhatás. Ez esetünkben 345-nek adódott.

A mellékhatást tapasztaló betegek vizsgálatakor összesen 54 vizsgálat 5465 betegének adatait elemezték (2. táblázat, 0202 elemzés). Ez alapján a triciklikus/heterociklikus antidepresszánsok és a szelektív szerotonin visszavétel gátlókkal kezelték között szignifikánsan ritkábban fordultak elő mellékhatások mint az amitriptylinnel kezeltéknél (OR = 0.66; 95% CI = 0.59-0.74). A mellékhatások "bekövetkezésének" esélye közel kétszerese az amitriptylinnel kezeltéknél, mint a többi vizsgált antidepresszánsot szedők között. Az NNH értéke 8 volt (ezt az értéket helyenként NNTH-val is jelölhetik, azaz Number Needed to Treat Harm, melynek jelentése mindenben megegyezik az NNH-val).

A táblázatban ugyan nem lett feltüntetve, de alcsoportok analízise is megtörtént. Fekvő- és járóbeteg alcsoportok eredményeit hasonlították össze. Ez alapján a hatásosság tekintetében az amitriptylin szignifikánsan jobbnak bizonyult fekvőbetegeknél az egyéb triciklikus/heterociklikus antidepresszánsokkal összehasonlítva, de nem volt szignifikánsan hatásosabb a szelektív szerotonin visszavétel gátlókkal szemben. Járóbetegeknél nem volt jelentős különbség ez egyes kezelési csoportok között.

A tolerálhatóság tekintetében fekvőbetegeknél nem találtak jelentős különbséget az egyes csoportok között, azonban az amitriptylint jelentősen rosszabbul tolerálták a járóbetegek ha szelektív szerotonin visszavétel gátlókkal hasonlították össze.

5.8 Eredmények gyakorlati interpretálása.

Ebben a fejezetben az eredmények alapján általánosságban összegzik azt, hogy milyen határok között lehet a levont következtetéseket figyelembe venni.

A bemutatott szisztematikus elemzés, amely az amitriptylin és triciklikus/heterociklikus antidepresszánsokat, illetve a szelektív szerotonin visszavétel gátlókat hasonlította össze azt mutatja, hogy összességében az amitriptylin valamivel hatásosabb, mint az összehasonlításban szereplő antidepresszánsok. Továbbá, az amitriptylin a szelektív szerotonin visszavétel gátlókkal szemben kevésbé volt tolerálható, amit a reszponderek (terápiára reagálók) valamivel magasabb aránya kiegyenlít. Ezek az eredmények gyakorlatilag azt sugallják, hogy nincs különbség a 6-8 hetes gyógyszerválaszban a két csoport között, még akkor sem, ha figyelembe vesszük az amitriptylin kezelésnél tapasztalt nagyobb kiesési arányt.

Az alcsoportok elemzése kimutatta, hogy az amitriptylin a fekvőbetegek körében hatásosabbnak bizonyult, illetve hogy tolerálhatósága sem volt rosszabb, mint az összehasonlításban szereplő antidepresszánsoké. Ezzel szemben járóbetegeknél az amitriptylin kevésbé hatásos és rosszabbul tolerálható volt, mint az összehasonlításban szereplő antidepresszánsok.

A szerzők itt megjegyzik, hogy a kapott eredmények csak fenntartással kezelhetők. Először is a tolerálhatóság meghatározásához használt kiesési ráta (lemorzsolódás) tekintetében annak eredményeit csak kellő körültekintéssel lehet elfogadni, ugyanis a kiértékelt vizsgálatok legnagyobb részénél nem volt meghatározva a vizsgálatból történt kiesés oka. Mivel a beteg vizsgálatból történő kiesésének számos indoka lehet, így ennek az adatnak a felhasználása itt az amitriptylin tolerálhatóságának túlságosan leegyszerűsített értékeléséhez vezetne. Másodszor az értékelésben szereplő vizsgálatok minősége jelentős szórást mutat, illetve a vizsgálatok egységes minősége is alacsonynak bizonyult. Eltérés volt továbbá a triciklikus/heterociklikus antidepresszánsokat vizsgáló munkák és a szelektív szerotonin visszavétel gátlókat bemutató vizsgálatok minősége között az utóbbiak javára. Ennek lehetséges oka, hogy a randomizált klinikai vizsgálatok gyakorlata az utóbbi években, évtizedekben sokat javult, a követelmények szigorúbbak és jobban ellenőrzöttek lettek, és mivel a szerotonin visszavétel gátlók újabb készítmények, a velük végzett klinikai vizsgálatok később jelentek meg.

5.9 Levont konklúziók klinikai relevanciái.

A bemutatott adatok alapján a mintaként szolgáló Cochrane elemzésünk szerzői a következő következtetéseket tették:

Gyakorlati következtetés:

Amitriptylin terápiának jelenleg is van a helye a depressziós epizódok gyógyszeres kezelésében. Fontos az, hogy milyen alcsoportok lehetnek alanyai az amitriptylin terápiának. A bemutatott értékelés alapján fekvőbetegeknél, ahol az amitriptylin az összehasonlított más antidepresszánsoknál jobb hatás- és mellékhatásprofilot mutatott, lehet potenciális szerepe a gyógyszeres terápiában. A mellékhatások nagy része a kezelés korai szakaszában jelentkezett, ami felveti az amitriptylin hosszútávú kezelésben való alkalmazhatóságát, azonban erre a bemutatott szisztematikus elemzés adatai között utalás nem történt.

Következtetés a kutatás számára:

Amitriptylinnek helye van az antidepresszánsokkal tervezett klinikai vizsgálatokban, mint összehasonlító terápiás szer. Azonban az elemzés szerzői javasolják, hogy a jövőben tervezett vizsgálatok tartalmazzanak magasabb szintű statisztikai és vizsgálattervezési elemeket. Ugyanis az itt bemutatott elemzésben értékelt vizsgálatok nagy része nem rendelkezik olyan szintű minőségi mutatókkal, amelyek alapján ezekből a vizsgálatokból megbízható következtetéseket lehetne levonni, különös tekintettel a mintaelemszámra és a követési idő hosszára.

5.10 Lehetséges konfliktusok számbavétele.

Az elemzés készítői itt rögzítik azt, hogy a közzétett értékelés tekintetében lehetnek-e érdekelési ütközések. Például az elemzést támogatta-e valamilyen gyógyszer forgalmazásában érdekelt cég, a szerzők valamelyike áll-e ilyen cég alkalmazásában, vagy vele gazdasági függőségben. Az elemzés készítői itt rögzítik azt is, hogy a közzétett értékelésük alapján milyen konfliktusokkal számolnak (például megállapításaik cáfolják a széleskörben terjesztett anyagok állításait, stb.).

5.11 Kommentárok és kritikai észrevételek

Itt ismerhetjük meg a kiadott értékelésre beérkezett, észrevételeket, kritikákat és az értékelők ezekre adott válaszait. Ez valójában egy hasznos vitafórum, amely jól mutatja a vélemények befogadása előtti nyitottságot. Az észrevételezők az elemzés bármely részével kapcsolatban tehetnek megjegyzést, javasolhatnak korrekciót (akár a levont következtetések tekintetében is), természetesen szakmailag megalapozott indokolás mellett. Gyakori, hogy az értékelés pontozásával, a szempontok súlyozásával, az elfogadott/beválogatott közlemények megítélésével (különösen a beteg beválogatás „minősége” tekintetében) kapcsolatban tesznek észrevételeket. Példánkban bemutatott elemzéssel kapcsolatban még nem érkezett ilyen észrevétel.

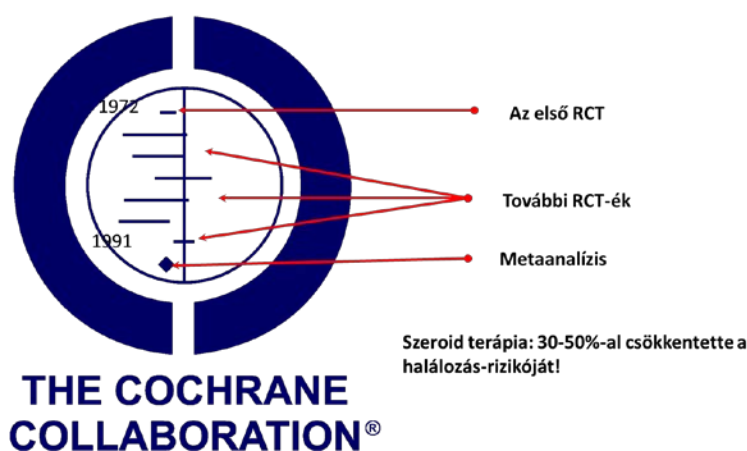
5.12 Összegző megállapítások a Cochrane elemzéssel kapcsolatban

A konkrét gyógyszerterápiás problémát feldolgozó elemzés alapján bemutattuk a kritikai, szisztematikus elemzések módszertanát. Megvitatásuk kapcsán az elemzésekhez szükséges legfontosabb „új” ismereteket, fogalmakat (OR, NNT, stb.) is megismerhettük. A minta példaként használt elemzés is arra mutatott rá, hogy csak szakmailag megalapozott széleskörű kritikai értékelés alapján lehet gazdasági számítások irányába elindulni. Minden bizonnyal a bemutatott példák is számos további kérdést vetnek fel az olvasóban, esetleg néhol még ütközik is a véleményükkel. Azonban vegyük észre, hogy éppen ez az amire figyelmeztet bennünket ez a „gondolkodásmód”. A felhalmozott – és természeténél fogva ellentmondásos – tudásanyagból a legtöbb hasznot (gyógyulást, stb.) nyújtó eredményre, javaslatra, megfigyelésre van szükségünk. Azt pedig egy ilyen kritikai értékelés segítségével érhetjük el. Biztosan több megállapítás is meglepőnek és vitathatónak tűnik. Az összesítés, szintetizálás azonban nem jelenti, mert nem is jelentheti, hogy a megfelelő minőségű tanulmányok hiányában is az eredmény (levont következtetés) „feljavul”. A szintetizáló értékelések, elemzések visszahatása azonban egyértelműen tovább javítja a tanulmányok minőségét is. Az ismeretanyagunk fejlődése a következtetések rendszeres aktualizálását is megkívánja. Az EBM nyitottsága az új eredmények szintetizálására,

módszertanának fejlesztésére, valamint a következtetések korrekciójára biztosítja az ajánlások mindenkor használhatóságát, szakmai értékállóságát. Az elemzés gyakran felhozott hátrányai közül vannak olyanok, amelyek igazak (az evidencia fogalma nem egyértelműen definiált; a meta-analízisek elfedhetik a földrajzi lokalizációból adódó tényezőket; nincsen minden problémára megfelelő kiindulási adat; kis betegszámmal nem vagy pontatlanul működik; a patofiziológiai kutatásokat kissé háttérbe szorítja; elsősorban a kemény végpontok meghatározását preferálja). Megjegyzendő, hogy a negatív kritika kritikák zöme azonban alapvetően „ismerethiányból” fakad. Kétségtelen, hogy az EBM alapfilozófiáját jelenti a közös tulajdonságokat egyesítő „átlag betegnek” javasolható kezelés, amely akár szembe is állítható a klinikus egyéni különbözőségeket is célba vevő individuális megközelítésével. Azonban az már aligha vitatható, hogy az „átlag beteg” jobb megismerése és leghatékonyabb kezelésére tett ajánlás ismerete ne segítené éppen az eredeti célt, az individuális gyógyítást. A bizonyítékok gyakorlati alkalmazásával kapcsolatban fel kell még egy gyakori félreértésre hívni a figyelmet. Amennyiben egy eljárás nem igazoltan hatásos, az még nem jelenti azt, hogy igazoltan hatástalan! Az egészségügy és benne a gyógyszerelés jobbítása csak szakmai alapon nyugvó, gazdasági szemléletet is tükröző kritikai rendszerezéssel és értékeléssel lehetséges. Ehhez feltétlenül szükség van a bizonyítékok ismeretére is. A Cochrane elemzés tulajdonképpen egy olyan metaelemzés ami látszólag egyszerűen elvégezhető, mivel csak össze kell gyűjteni az azonos tárgykörben lefolytatott minden vizsgálat eredményét, összegezni egy táblázatban, majd ezek alapján kiszámolni azokat az eredményeket, melyek egy-egy tanulmányból önmagukban nem következnének. Különösen hasznos eljárás ez nagyszámú, azonos témájú vizsgálat esetében, amelyek önmagukban nem elég átfogóak ahhoz, hogy eldöntsék a többnyire gyakorlati fontosságú klinikai kérdéseket. Így akkor hasznos, mikor például tíz randomizált, kontrollcsoportos, külön-külön mindössze átlagosan ötven betegszámú vizsgálat van arról, hogy enyhíti-e a fájdalmat egy alternatív eljárás, azonban ezeket egyetlen metaanalízisbe egyesítve (nyilvánvalóan figyelemmel – többek között – a beválogatási kritériumokra) valójában már ötszáz betegszámú vizsgálattal számolhatunk. Így érthető, hogy több esetben csak a metaelemzés igazolta, hogy egy korábban hatástalannak vélt kezelés tulajdonképpen előnyös. Ezeknél a korábban elvégzett klinikai tanulmányok egyenként túl kicsik (kis betegszámúak) voltak ahhoz, hogy hiteles eredményt adjanak. Az utóbbi harminc év egyik legnagyobb újítása kétségkívül a Cochrane Collaboration, amely éppen ilyen „feltáró” metaelemzéseivel összegzi az egészségügyi témájú orvostudományi vizsgálatok szakirodalmát. A Cochrane Collaboration logója (**2. ábra**) egy faso ábra (*forest plot* vagy *blobbogram*), amely valójában egy várandós nőknél végzett beavatkozás mérföldkönek számító metaelemzésének egyszerűsített eredménygömbje. Az 1970-es években új-zélandi orvosok feltételezték, hogy egy rövid, olcsó szteroidkezelés javíthatja a koraszülöttek életbenmaradási esélyeit. Ezért hét vizsgálatot is elvégeztek erre vonatkozóan 1972 és 1981 között. Azonban csak kettő mutatott ki valamilyen kedvező hatást, a többi öt nem, ezért a kezelés sem nyert létjogosultságot. Azonban nyolc évvel később, 1989-ben metaelemzést végeztek a korábbi hét klinikai vizsgálat egyesített adataival. A **2. ábrán** láthatjuk összegzően, hogy milyen eredményre jutottak. Az ábrán a vízszintes vonalak egy-egy vizsgálatot képviselnek. Amennyiben a vonal átnyúlik balra, az azt jelenti, hogy a szteroid jobb volt, mint a placebo, ha jobbra nyúlik át, akkor rosszabb volt a placebónál. Ha egy kísérlet vízszintes vonala érinti a „nincs hatás”-t jelző függőleges vonalat, akkor a kísérlet nem mutatott ki szignifikáns eltérést. Egy klinikai tanulmány eredményeit mutató vízszintes vonal hossza azt fejezi ki, hogy mennyire bizonytalan (milyen

szórású) az adott vizsgálat. Az ábrán azt láthatjuk, hogy sok volt a nem meggyőző eredmény, mivel hosszú vízszintes vonalak többnyire érintik a "nincs hatás" jelölő függőleges tengelyt. A legtöbbjük azonban balra helyezkedik el, ami arra utal, hogy a szteroidoknak lehetnek ez esetben jótékony hatásai, jóllehet az egyes tanulmányok önmagukban nem adnak statisztikailag szignifikáns eredményt. Az ábra alsó részében jelölt rombusz vagy csillag az összesített, metaanalízissel nyert, eredményt mutatja, ami ellenben már nagyon erős bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a szteroidok 30-50 százalékkal csökkentik a koraszülés halálos szövődményeinek kockázatait. Ezzel tulajdonképpen az áttekintett tanulmányok egyedi eredményeit matematikailag egyetlen számadatba összesítették. Vegyük észre – ebből a példából is – , hogy milyen jelentőségűvé válhatnak ezek az elemzések, hiszen ebben az esetben is csecsemők haltak meg szükségtelenül egy évtizeden át, mert nem volt ismert ez a terápiás eredményesség. Azaz az információ összerendezése és szisztematikus elemzése (metaanalízise) új, jelentős terápiás felismeréshez vezethet el. Ez a metaanalízis volt az egyik első, a klinikai gyakorlatra nagy hatást gyakorló Cochrane-féle szisztematikus áttekintés. A rendkívül meggyőző eredmény vált a Cochrane Collaboration embémájává, illetve logójává. Ezen az emblémán a két szembefordított C által bezárt körben a metaanalízis sematizált adatai láthatók. Jól kifejezi ez azt, hogy a bizonyítékok módszeres gyűjtése és összefoglalása, valamint az újabb adatok integrálása, azok rendszeres frissítése, akár nem várt módon is hasznára válhat a terápiának.

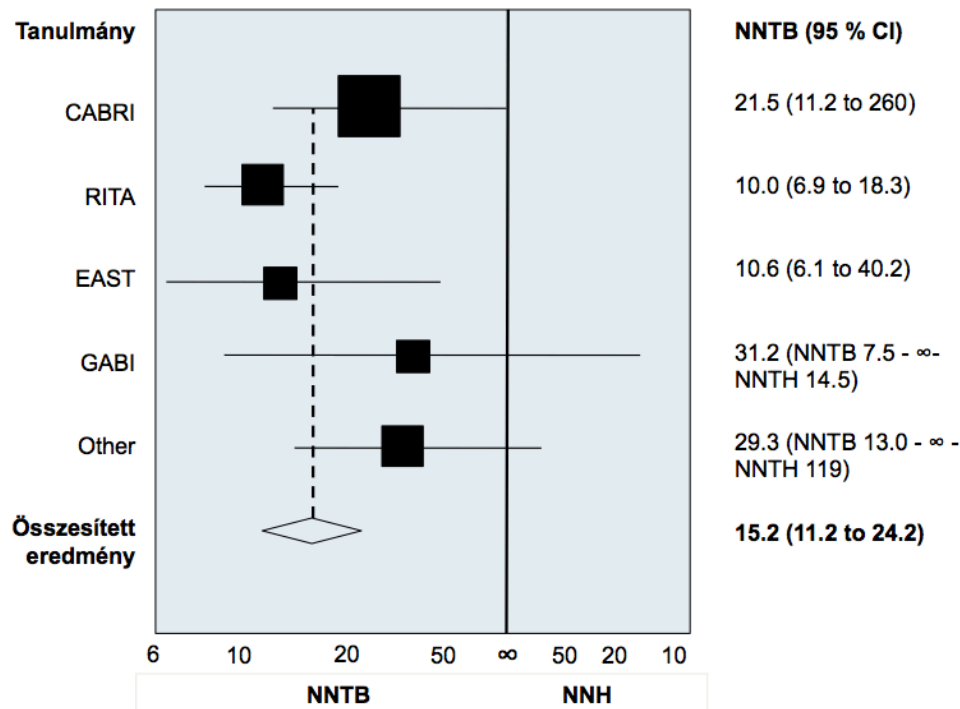
Forest-plot ábrázolás



2. ábra: A Cochrane Collaboration logóját is adó faso (Forest plot) ábrázolás

A Forest plot ábrázolás rendkívül kifejező, gyakorló szakember számára gyors áttekintést biztosító megjelenítésre láthatunk még egy példát a következő ábrán (**3. ábra**). Ezen nyolc randomizált egyesített klinikai vizsgálat eredményeit láthatjuk, ahol percutan transluminaris coronaria angioplastica (PTCA) beavatkozást hasonlítottak össze a bypass sebészeti műtéttel 1995-ben. Látható, hogy az összesített eredmény alapján az egy évre vonatkoztatott angina NNTB átlagos értéke (number needed to treat benefit) 15,2 a coronaria graft bypass műtét "előnyére" vonatkozóan. A tanulmány készítői az NNTB számított értéke mellett megadták a konfidencia intervallum értékeit

is (11,2-24,2), ami az NNT és NNH értékek esetén is fontos kifejezője az eredmény tényleges betegpopulációra vonatkozó érvényességi határainak (azaz a betegek 95%-a ezen értékek között valószínűsíthető).



3. ábra: Forest-plot ábrázolás randomizált tanulmányok alapján a coronaria bypass graft műtét és angioplastica beavatkozásokra vonatkozóan (1995).

Az előző fejezetekben konkrét gyógyszerterápiás problémát feldolgozó elemzések alapján bemutattuk a kritikai, szisztematikus elemzések módszertanát. Megvitatásuk kapcsán az elemzésekhez szükséges legfontosabb „új” ismereteket, fogalmakat (OR, NNT, stb.) is megismerhettük. A minta példaként használt elemzés is arra mutatott rá, hogy csak szakmailag megalapozott széleskörű kritikai értékelés alapján lehet csak gyógyszergazdasági számítások irányába is elindulni. A felhalmozott – és természeténél fogva ellentmondásos – tudásanyagból a legtöbb hasznot (gyógyulást, stb.) nyújtó eredményre, javaslatra, megfigyelésre van szükségünk. Vegyük észre, hogy éppen ez az amire megtanít bennünket ez a „*gondolkodásmód*”. Valószínűleg több megállapítás is meglepőnek és vitathatónak tűnik. Az összesítés, szintetizálás azonban nem jelenti, mert nem is jelentheti, hogy a megfelelő minőségű tanulmányok hiányában is az eredmény (levont következtetés) feljavul. A szintetizáló értékelések, elemzések visszahatása azonban egyértelműen tovább javítja a tanulmányok minőségét is. Az ismeretanyagunk fejlődése a következtetések rendszeres aktualizálását is megkívánja. Az EBM nyitottsága az új eredmények szintetizálására, módszertanának fejlesztésére, valamint a következtetések korrekciójára biztosítja az ajánlások mindenkori használhatóságát, szakmai értékállóságát. A gyakran felhozott hátrányai közül vannak olyanok, amelyek igazak (az evidencia fogalma nem egyértelműen definiált; a metaanalízisek elfedhetik a földrajzi lokalizációból adódó tényezőket; nincsen minden problémára megfelelő kiindulási adat; kis betegszámnál nem vagy pontatlanul működik; a patofiziológiai kutatásokat kissé háttérbe szorítja; elsősorban a kemény végpontok meghatározását

preferálja), a negatív kritika zöme azonban alapvetően ismerethiányból fakad. Kétségtelen, hogy az EBM alapfilozófiáját jelenti a közös tulajdonságokat egyesítő „*átlag betegnek*” javasolható kezelés, amely akár szembe is állítható a klinikus egyéni különbözőségeket is célba vevő individuális megközelítésével. Azonban az már aligha vitatható, hogy az „*átlag beteg*” jobb megismerése és leghatékonyabb kezelésére tett ajánlás ismerete ne segítené éppen az eredeti célt, az adott beteg egyénre szabott gyógyítását. A bizonyítékok gyakorlati alkalmazásával kapcsolatban fel kell még egy gyakori félreértésre hívni a figyelmet. Amennyiben egy eljárás nem igazoltan hatásos, az még nem jelenti azt, hogy igazoltan hatástalan! Az egészségügy és benne a gyógyszerelés jobbítása csak szakmai alapon nyugvó, gazdasági szemléletet is tükröző kritikai rendszerezéssel és értékeléssel lehetséges. Nagyon fontos annak belátása is, hogy a tudomány közel sem merev dogmák tárháza, ezért a tudományos igazságokat mindig újabb és újabb ellenőrzésnek, próbának kell alávetni. Ehhez feltétlenül szükség van a bizonyítékok ismeretére is.

6. A gyógyszerterápia objektív értékelésére alkalmazott egyéb metodikák (SOJA, döntési fa) (Takács Gábor)

6.1 A gyógyszerválasztást befolyásoló tényezők

Az egészségügyi kiadások – és ezen belül a gyógyszerköltségek - folyamatos emelkedése, valamint az időskorú népesség arányának növekedése következtében egyre többször merül fel a kérdés, hogy a jelenlegi jó minőségű, biztonságos és hatékony terápiás lehetőségek vajon finanszírozhatóak lesznek-e a jövőben. Ezért szükségessé válik olyan új metodikák bevezetése, amelyek képesek garantálni, hogy a gyógyszerválasztás klinikailag releváns kritériumokon alapuljon, melyben kiemelt szereppel bír a hatékonyság, biztonságosság és gazdaságosság. 1.1 Elméletben bizonyára minden egészségügyi szakember egyetért abban, hogy a gyógyszerválasztás folyamatának racionálisnak, bizonyítékokon alapulónak kell lennie, ezzel szemben a valóságban azonban az tapasztalható, hogy a gyógyszerfelírás során a hatásosságon, dokumentált klinikai végpontokon, biztonságosságon, tolerálhatóságon kívül számos egyéb tényező is szerepet játszik. Néhány fontos szubjektív tényezőt az alábbiakban ismertetünk.

1. A gyakorló orvos korábbi tapasztalatai az adott gyógyszerrel

Fontos és logikus szempont, amely azonban adott esetben gátja lehet újabb, igazoltan hatékonyabb szerek alkalmazásának. Ugyanakkor, ha lenne egy módszer, amely bemutatná az összes szempontot, amely alapján választani lehet a gyógyszerek közül, a receptíró orvos egyéni döntése sokkal racionálisabbá válhatna a felmerült terápiás kérdésben.

2. Gyógyszergyárak befolyása

Adott gyógyszergyárral való személyes kapcsolat nagyban befolyásolja a gyógyszerválasztási döntéshozatalt. Így természetesen az emocionális és szubjektív szempontok felülírhatják a racionális szempontokat.

3. Személyes anyagi szempontok

Szintén fontos szerepet játszhatnak, ugyanakkor nehéz, csaknem lehetetlen betekintést nyerni valódi befolyásukra.

4. Tudatalatti kritériumok

A receptíró orvosok a gyakran rendelt szerek közül (pl. ACE-gátlók, béta-blokkolók, antidepresszánsok) rutinszerűen jellemzően csak pár fajta gyógyszert írnak fel, gyakran egyszerűen „beugrik” egy jól hangzó márkanev, amely aztán a vényre kerül. E tudatalatti szempontokat a gyógyszeripar természetesen kihasználja, ezért is láthatunk az orvosok és gyógyszerészek íróasztalán jegyzetfüzeteket, tollakat, számológépeket, amelyek mind egy-egy gyógyszer gyár nevét viselik.

5. Egyéb tényezők

A fentiekon túl a döntéshozatalt befolyásolhatja még a kollégák hatása, a szakirodalom, az egészségbiztosító, a kormányzat illetve maga a beteg.

6.2 Mátrix modellek

A mátrix modellek olyan klinikai döntéshozatalt támogató eszközök, amelyek átláthatóságukkal, következetességükkel nagyban segíthetik a racionális, bizonyítékokon alapuló gyógyszerválasztást és széles körben alkalmazhatók. A napi klinikai gyakorlatban felmerülő terápiás kérdések tisztázására két mátrix modell terjedt el, a System of Objectified Judgement Analysis (SOJA) és az InforMatrix [1].

A SOJA és az InforMatrix tanulmányokban a szerzők egy adott terápiás csoporton belül jól átlátható, reprodukálható módszertan alapján a klinikailag releváns kritériumok bevezetésével kiválasztják a legmegfelelőbb gyógyszereket. Minden adatot mátrix modellbe visznek be, amelyben egy interaktív program a hatásosság, biztonságosság, tolerálhatóság, dokumentált klinikailag releváns végpontok és egyéb fontos szempontok alapján elősegíti a legmegfelelőbb gyógyszerek kiválasztását. Természetesen a kritériumok súlyozása, azaz hogy mennyire vesszük figyelembe az egyes szempontokat, mindig is vita tárgya lesz a metodika használata során. Ezt a hátrányt interaktív online workshopok szervezésével próbálják meg kiküszöbölni, ahol lehetőség van a résztvevők értékelési szempontjait, az egyes kritériumokra adott relatív súlyozását megismerni és ezáltal széleskörű konszenzust kialakítani [2]. Közös szakmai fórumok szervezésével lehetőség van adott kritérium relatív súlyának, napi rutinban való jelentőségének tudományos igényű megvitatására is.

Másik nagy előnye a mátrix modellek alkalmazásának, hogy a valós, napi terápiás gyakorlatban fontos kritériumok legszélesebb körét veszi figyelembe a döntéshozatal folyamatának támogatásában. Számos gyógyszerterápiás irányelv kizárólag a klinikai hatásosságot és a dokumentált klinikailag releváns végpontokat bemutató kritériumokon alapszik, mellőzve ezzel a gyógyszerek gyakorlati használatával kapcsolatos egyéb, a terápia eredményességét befolyásoló szempontot.

6.3 A SOJA (System of Objectified Judgement Analysis) módszertana

A SOJA módszertan alkalmazása elősegíti a racionális gyógyszerválasztás döntéshozatalt. Olyan ésszerű választási szempontokat használ, mint klinikai hatékonyság, klinikailag releváns végpontok igazolása, tolerálhatóság, biztonságosság, adagolási gyakoriság, gyógyszerinterakciók, elérhető gyógyszerformák, farmakokinetika és költségek [3]. Az eljárást Robert Janknegt holland kórházi gyógyszerész dolgozta ki, aki hangsúlyozta, hogy a gyógyszerválasztásnak klinikailag releváns kritériumokon kell alapulnia, nem pedig személyes preferenciák és szokások alapján kell történnie. A SOJA egy olyan interaktív programnak is tekinthető, amelyet folyamatosan frissítenek újonnan publikált hiteles tanulmányok eredményeivel. A gyógyszerek adott kritériumnak megfelelő sajátosságait olyan klinikus szakértők állítják össze, akik specifikus jártassággal rendelkeznek az adott gyógyszercsoportot illetően. A program több szempontból is interaktív, például lehetővé teszi a felhasználónak (akár orvos, akár gyógyszerész), hogy meghatározza a személyes súlyozási szempontjait az összes kritériumra vonatkozóan, kialakítva így az adott helyszínre, kórházra és

szituációra vonatkozó saját, a helyi viszonyokat is figyelembe vevő értékelési rendszert [3]. A metodika a www.sojaonline.nl felületen érhető el.

E módszertan tehát a legfontosabb szakmai kritérium feltételek meghatározásával és azok súlyozott, számszerűsített értékelésével építi fel elemzéseit [4]. Az értékelési szempontcsoportok megfogalmazását követően először azok relatív súlyát kell számszerűsíteni, majd a következő lépésben azt, hogy bennük a különböző szempontok alapján milyen arányban adható meg az értékelési pontszám. Minden kritériumon belül előre meghatározzák, hogy milyen tulajdonságokkal kell rendelkeznie a legideálisabb gyógyszernek, ezt 100%-nak veszik, s az összehasonlítható szerekhez százalékos értékeket rendelnek.

A következőkben a most bemutatott metodikát szemléltetjük annak alaposabb megismerése érdekében a vérnyomáscsökkentőként alkalmazott ACE-gátlókat. E gyógyszercsoport a gyakorlatban igen hatékonynak bizonyult hypertonia kezelésében, ugyanakkor egyre több „me-too” gyógyszer kerül közülük piacra, amely szükségessé teszi olyan kiválasztási szempontok meghatározását, amelyek segítségével eldönthetjük, hogy jelenlegi tudásunk szerint melyekkel érhetjük el a legnagyobb egészségnyereséget. A módszer jól használható intézményi, regionális vagy országos formuláriák kialakításakor. Az elemzés során az alábbi szempontokat vesszük figyelembe [4, 5].

6.3.1 Elérhető gyógyszerformák

A dozírozás rugalmassága miatt előnyben vannak azok a gyógyszerek, amelyek több erősségben is elérhetőek az adott országban. Ez ugyancsak vonatkozik a nyelési nehézségekkel rendelkező betegek számára ideális folyékony vagy diszpergálható gyógyszerformákra. Jelen elemzésben az injekciós készítményeknek nincs nagy jelentősége, ezért nem is szerepelnek a pontozásban. A kritériumot a szerzők az alábbiak szerint pontozták:

Egy orális gyógyszerforma elérhető	40%
Orális gyógyszerforma több erősségben is elérhető	60%
Diuretikummal kombinált készítmény is elérhető	20%
Folyékony/diszpergálható orális gyógyszerforma is elérhető	20%

6.3.2 Indikációk száma

Formulária kialakítási szempontból előnyben van az az ACE-gátló, amely nem csak egy indikációban érhető el adott országban. Habár hatásosság és tolerálhatóság szempontjából nem várható nagy különbség a szerek között, nem mindegyiket engedélyezték hypertonián kívül egyéb indikációban.

Hypertonia	40%
Pangásos szívelégtelenség	15%
Diabéteszes nephropathia	15%
Nem-diabéteszes nephropathia	15%
Kockázatsökkenés kardiovaszkuláris betegségben szenvedőknél	15%

6.3.3 Farmakokinetika

Elméletileg a farmakokinetikai sajátságok széles palettája alapján osztályozhatók az ACE-inhibitorok, azonban csak néhányuknak van valódi klinikai relevanciája. A tanulmányban részletesen is beszámolnak arról, hogy bizonyos kinetikai paramétereket miért nem számítanak bele az osztályozásba, illetve, hogy praktikusán miért más kritériumban szerepel egyik másik paraméter. A farmakokinetikai szempontcsoportban az egyetlen tényező, amit figyelembe vettek, az orális alkalmazás utáni biohasznosulás variabilitása volt [5]. A biológiai hozzáférhetőségben levő nagy különbségek ugyanis terápiás kudarchoz vezethetnek továbbá az abszorpció tökéletlensége vagy annak nagy változékonysága a dózisztitrálást komplikáltabbá teheti. Minél kisebb variabilitással rendelkezett adott hatóanyag, annál jobb pontszámot ért el.

6.3.4 Interakciók

A gyógyszerkölsönhatások figyelembevételénél azok súlyosságának és gyakoriságának, ill. valószínűségének a megítélése a fontos. Az ACE-gátlókra vonatkozó étel-gyógyszer kölcsönhatásokat is figyelembe vették az elemzők.

6.3.5 Trough/peak arány

Fontos szempont, hogy a gyógyszerhatás a nap teljes tartama alatt egyenletes legyen. Az FDA ajánlása alapján az adagolási intervallum végén tapasztalt diasztolés vérnyomáscsökkentő hatás (trough) legalább 50%-a kell, hogy legyen a felszívódást követő maximális antihipertenzív hatásnak (peak).

Trough/peak arány	Score
>0,75	100%
0,66-0,75	80%
0,5-0,65	60%
0,4-0,49	40%
0,25-0,39	20%
<0,25	0%

6.3.6 Hatásosság

A klinikai hatásosság az egyik legfontosabb kritérium valamennyi gyógyszercsoport esetén. Az ACE-gátlók relatív hatásosságát a közöttük végzett összehasonlító kettős-vak vizsgálatok alapján határozták meg. Figyelembe vették a Hgmm-ben mért vérnyomáscsökkentés mértékét és a kezelés hatására normalizálódott vérnyomású betegek számát.

6.3.7 Mellékhatás

A mellékhatások relatív gyakoriságát és valószínűségét kell megítélni. Itt is célszerű az összehasonlító, lehetőleg kettős-vak tanulmányok adatait felhasználni.

6.3.8 Adagolás gyakorisága

A terápiahűség egyik fontos meghatározója a gyógyszeradagolás gyakorisága, különösen olyan krónikus betegségek esetén, mint a hipertónia. Általában jobb a betegek együttműködése (adherencia), ha az előírt gyógyszert minél ritkábban, így pl. csak naponta egyszer kell bevenni. Gyakori adagolás esetén szignifikánsan csökken az adherencia, ezért ilyenkor a gyógyszer kevesebb pontot kap.

6.3.9 Publikált adatok (dokumentáció)

A közlemények bizonyító erejének megítélése kulcsfontosságú az objektív értékelés szempontjából. Kiemelt jelentőségű az egy-egy hatóanyagról rendelkezésre álló összehasonlító klinikai tanulmányok száma és azok minősége. A közlemények osztályozás során négy szempontot vettek figyelembe: (1) Az egyéb vérnyomáscsökkentőkkel való kettős-vak összehasonlító klinikai vizsgálatok száma. (2) A vizsgálatokba bevont betegek száma. (3) Az évek száma, amióta a gyógyszer a piacon van. Hiszen például, ha egy gyógyszer több mint tíz éve forgalomban van, nem valószínű, hogy új súlyos mellékhatások megjelenésével kell számolnunk. (4) Betegnapok száma globálisan.

6.3.10 Klinikai végpontokra gyakorolt hatás

A gyógyszerterápia bizonyítékokon alapuló értékelésekor a változó/hatásmutató/kimenetel (endpoint) a legfontosabb kritérium. A kezelés alapvető célja ugyanis nem csupán a vérnyomás csökkentése, hanem a kardiovaszkuláris események és a halálozás elkerülése. A klinikai vizsgálatokban dokumentált elsődleges (kemény) végpontokat a következőképpen súlyozhatjuk:

A mortalitás csökkenése miokardiális infarktus után vagy szívelégtelenség alatt	10%
A mortalitás csökkenése magas kockázatú betegeknél	15%
A morbiditás csökkenése magas kockázatú betegeknél	15%
GFR*-re gyakorolt hatás diabéteszben	10%
GFR-re gyakorolt hatás nem diabéteszes betegeknél	10%
Kardiovaszkuláris mortalitás/morbiditás csökkenése hipertóniában	40%

*glomeruláris filtrációs ráta a vesefunkció vizsgálatára alkalmazott paraméter

Az értékelés valószínűleg legfontosabb része az egyes kritérium-csoportok egymáshoz viszonyított jelentőségének megítélése. A tíz bemutatott szempont aránya a tanulmányban az alábbiak szerint értékelhető:

Kritérium-csoportok	Relatív súly
Elérhető gyógyszerformák	20
Indikációk száma	20
Biohasznosulás változékonysága	40
Interakciók	40
Trough/peak arány	20
Hatásosság	250
Mellékhatások	150
Adagolás gyakorisága	100
Publikált adatok (dokumentáció)	100
Klinikai végpontokra gyakorolt hatás	260

A szakértőkből álló bizottság a maximális 1000 pontot az egyes kritériumok valódi klinikai relevanciája alapján osztotta ki. Egy interaktív program segítségével ugyanakkor lehetőség adódik bárki – pl. helyi gyógyszerterápiás bizottságok, orvosok, gyógyszerészek – számára, hogy kialakítsák egyéni rangsorolási skálájukat. Ezáltal lehetőség van széleskörű szakmai konszenzuson alapuló döntéshozatalra is.

6.3.11 Eredmények

A kritérium-csoportok feloszthatók „nemzetközi” (biohasznosulás, interakciók, T/P arány, hatásosság, mellékhatások) és „nemzeti” (elérhető gyógyszerformák, indikációk száma, adagolás gyakorisága, dokumentáció) kritériumokra. Utóbbiak országonként és időben változnak, amit a módszer adaptálásakor figyelembe kell venni. Az itt bemutatott elemzés az Egyesült Királyságban érvényes adott időszakra vonatkozóan.

Az itt bemutatott tanulmányban a kritérium-csoportok között nem szerepeltek a költségek. Ez természetesen opcionális, hiszen bármely SOJA elemzésbe tetszőleges relatív súllyal bevonható ezen szempont is, ami különösen kórházi, klinikai formuláriák kialakításakor játszhat fontos szerepet. Azonban példánkban egy Észak-Írországból bevezetendő országos formulárium kialakításában használták a metodikát, ahol az elsődleges szempont a bizonyítékokon alapuló klinikai hatékonyság volt [1]. A legjobb pontszámot elérő hatóanyagok léptek tovább a „következő szintre”, ahol már a gyári

készítmények árainak és egyéb szempontjainak (csomagolás, tárolási lehetőségek, betegtájékoztatók, tableta színe stb.) kritikus értékelése következett. A legjobban szereplő gyógyszerkészítmények ezután az alapellátásban és a kórházi ellátásban is egységesen prioritást kaptak. Az északír kardiológusokból álló szakértői csoport a lisinoprilt, a perindoprilt és a ramiprilt jelölte meg választandó ACE-gátlókként.

6.4 Az InforMatrix módszertana

Az InforMatrix olyan döntési modell, amelyben az adott témában jártas szakértők csoportja előre meghatározott kritériumok alapján a különböző terápiás opciók közül kiválasztja a legalkalmasabb eljárást. A módszer hat fő kritériumot tartalmaz, amelyek az adott témakörtől függően több alcsoportot tartalmaznak:

- I. Hatékonyság (klinikai hatásosság, klinikailag releváns végpontokra gyakorolt dokumentált hatások, életminőség)
- II. Biztonságosság (veszélyes mellékhatások és egyéb negatív kimenetek)
- III. Tolerálhatóság (a kezelés megszakítása kevésbé veszélyes, általában átmeneti mellékhatások miatt)
- IV. A használat egyszerűsége (adagolás gyakorisága, módja)
- V. Alkalmazhatóság (különböző adagolási formák elérhetősége, interakciók, jóváhagyott indikációk száma, kontraindikációk, használat gyerekek és idősek esetén, használat vese- és májelégtelenség esetén, használat terhességben és szoptatás alatt)
- VI. Költségek (beszerzési költségek, farmakoökonómiai elemzések).

A fent vázolt szempontok meghatározása után következik a szakirodalom szintetizáló elemzése, majd a kritériumok relatív súlyainak definiálása. A különböző terápiás opciókat ezután a szakértők az irodalmi eredmények és a saját klinikai tapasztalataik alapján értékelik, súlyozzák majd végül a döntési mátrix mechanizmus során kialakul a különböző kezelési stratégiák között egy értékelési sorrend.

Az InforMatrix felhasználói azonban nemcsak a kritériumok egymáshoz viszonyított relatív súlyát határozzák meg, ahogyan azt a SOJA esetében megismertük, hanem egy-egy kritériumon belül is maguk értékelik a különböző terápiás lehetőségeket. Ez tehát az adott klinikai problémában való mélyebb ismereteket, több éves tapasztalatot, egyszersmind több időt is igényel. Míg a SOJA kiválóan használható az alapellátásban, addig az InforMatrix inkább a kórházi-klinikai döntéshozatalban, komplexebb kérdésselvetésekben ideális.

A két módszert Hollandiában kiterjedten használják háziorvosok és gyógyszerészek is közös interaktív web-alapú workshopok rendezésére. Ez egy nagyon érdekes tanulási folyamat, diszkussziós lehetőség is a résztvevők számára, amelynek eredményeként javul a gyógyszerfelírás minősége, átláthatósága, következetessége, továbbá az expedálás és gyógyszeralkalmazás színvonala.

A SOJA illetve a hozzá hasonló gondolatmenetű elemzések tehát szakmai és gazdasági tekintetben átfogó kritikai értékelésre nyújtanak lehetőséget. Olyan szintetizáló metodikát képviselnek, amely számos szakmai terület ismeretanyagára épül. Automatikus átvételük, az adott környezetbe, adott szituációra való átgondolt adaptálásuk mellőzése azonban bizonyosan helytelen eredményre vezet [4].

6.5 Döntési analízis

6.5.1 Döntési fa

A döntési fa a döntéshozatalban gyakran használt grafikus modell, nevét onnan kapta, hogy diagramja egy faágra hasonlít. Matematikailag gráf. A gráf dolgok (csomópontok, csúcsok) és rajtuk értelmezett összeköttetések (élek) halmaza. Egy gráfot megadhatunk csúcsainak és éleinek felsorolásával, vagy szemléletesebben egy diagram formájában, ahol a pontok felelnek meg a gráf csúcsainak, az őket összekötő ívek pedig az éleknek. A döntési fa a különböző döntési lehetőségeket ábrázolja, az esetleges következményeket, esélyeket, hasznosságot és erőforrásokat figyelembe véve.

6.5.2 Az egészség-gazdaságtani modellezés

Évtizedek óta jellemző tendencia, hogy az egészségügyre fordítható pénzügyi kiadások egyre behatároltabbak. A tudományos kutatások eredményeként ugyan egyre több és jobb terápiás lehetőség áll(na) rendelkezésünkre, azonban az új egészségügyi technológiák napi klinikai gyakorlatban való alkalmazásának gátat szab, hogy a gazdaság teljesítőképessége nem képes „lépést tartani” az orvostudományi kutatások dinamikus fejlődésével, a közöttük levő „távolság” folyamatosan nő. Ez komoly kihívás elé állítja az egészségügyi rendszerek finanszírozóit. Ha egy adott terápiára pénzt költünk, akkor nyilvánvalóan csökken az egyéb egészségügyi technológiákra fordítható erőforrások mennyisége. A kialakult helyzetben a cél nem lehet más, mint az ossztársadalmi haszon maximalizálása, amely a leginkább költséghatékony technológiák alkalmazását követeli meg.

A megfelelő szakmai döntések meghozatalához a klinikai vizsgálatok eredményei mellett szükség van egészség-gazdaságtani modellek alkalmazására is. E modellek adott terápiáról vagy egészségügyi technológiáról nyerhető klinikai, epidemiológiai és költségre vonatkozó adatok, információk matematikai módszerekkel történő szintézisei. Segítségükkel akár több különböző vizsgálat eredményei is összevonhatóak, ezáltal a vizsgált populációról könnyebben lehet extrapolálni az eredményeket a teljes lakosságra. Az általában rövid ideig tartó klinikai vizsgálatok hatásosság adatai a modellek alkalmazásával időben is kiterjeszhetővé válnak.

A modellek elkészítésekor számos adatforrásra támaszkodhatunk, az alábbiakban soroljuk fel a legfontosabbakat: (1) kórlapok és ápolási dokumentumok (2) pénzügyi és adminisztrációs adatbázisok (3) gyógyszerfelhasználási elemzések (4) publikált tanulmányok (5) randomizált kontrollált vizsgálatok (6) kormányzati adatbázisok [6].

A modellezés egyik előnye, hogy relatíve olcsón és gyorsan lehet a klinikai és farmakoökonómiai vizsgálatok eredményeit adott intézményre vagy betegcsoportra specifikusan alkalmazni. Segítségével áthidalható a randomizált kontrollált vizsgálatok gondosan megválogatott beteganyagán mért *hatásosság (efficacy)* illetve a valós körülmények között (pl. adott kórházban vagy populációban) mért *eredményesség*

(*effectiveness*) közötti távolság. A gyakorló szakemberek ugyanis mindennapi munkájuk során többször találkoznak a *klinikai vizsgálatok során mért hatásosság* és a *klinikai gyakorlatban, a valós körülmények között jellemző eredményesség* eltéréseivel, amely számos esetben terápiás kudarc forrása lehet [7]. Minél több intézmény-specifikus „belső” adatot használunk fel, a modell annál hasznosabb lesz helyi használatra. Amennyiben elsősorban az irodalmi adatokra támaszkodunk, akkor az eredményeink jobban általánosíthatók lesznek más intézményekre vagy régiókra, országokra. Hátrányai közé tartozik, hogy a modellek minősége intézményektől és egészségügyi rendszerektől függően nagyon heterogén lehet. Ha a modellekbe beépített feltételezések, valószínűségek ésszerűtlenek vagy tévesek, akkor a levont következtetések is azok lesznek. Továbbá, a felhasznált külső adatok, tanulmányok minősége és variabilitása is nagyban meghatározza a végeredményt: minél kisebb bizonyító erejű vizsgálatokat kénytelen használni az elemző, annál kevésbé lesz megbízható a döntési modell is [6].

6.5.3 Döntési fa modell

A döntési fa egyszerűségét és hasznosságát tekintve az egyik legmegfelelőbb és legerjedtebb döntést támogató modellezési eszköz [8]. A gazdaság számos területén is alkalmazzák, például különféle pénzügyi és beruházási döntések megalapozására. A döntési fa modell a közgazdaságtanban és biostatistikában ismert várhatóérték elméleten alapul. Megbecsülhető valószínűséggel bekövetkező kimeneteket (outcome), azaz betegutakat tartalmaz. A betegutak jövőbeni eseményeket reprezentálnak az eseményeknek megfelelő egészségi állapotokkal és költségekkel. A döntési fát az alábbi feltételek *együttes* teljesülése esetén lehet használni:

1. Egy bizonyos betegség és annak kezelése különböző betegutakkal leírható, amelyek egymást kölcsönösen kizárják.
2. A különböző betegutakra kerülés valószínűségei ismertek.
3. A betegutakon belül nincs jelentősége annak, hogy az események mikor történnek. Tehát leginkább akkor alkalmazható, ha a modellezés időtávja korlátos, a terápiához kapcsolódó kimenetek rövid távon eldőlnek.
4. Minden betegútnak jól definiálható és összegezhető egészségiállapot- és költségeredménye van.

Ha egy egészségügyi technológia költséghatékonyságát döntési fával szeretnénk modellezni, a feltételek értelmében klinikai, epidemiológiai és költség adatokra van szükségünk. Az elemzés az alábbi sorrendben történik [8, 9]:

1. A terápiás kérdés/probléma meghatározása.
2. A betegutak, a betegpopuláció, valamint a költségek és kimenetek értékelésekor figyelembe veendő időintervallum definiálása.
3. Az elsődleges cél(ok) megnevezése mindegyik döntési alternatíva (terápiás lehetőség) esetén. Ez általában egy könnyen mérhető és klinikailag releváns paraméter, maga az elérni kívánt terápiás végpont. Pl.: teljes gyógyulás, egy megmentett élet, kardiovaszkuláris esemény elkerülése, szignifikáns vérnyomáscsökkenés hipertóniában stb.

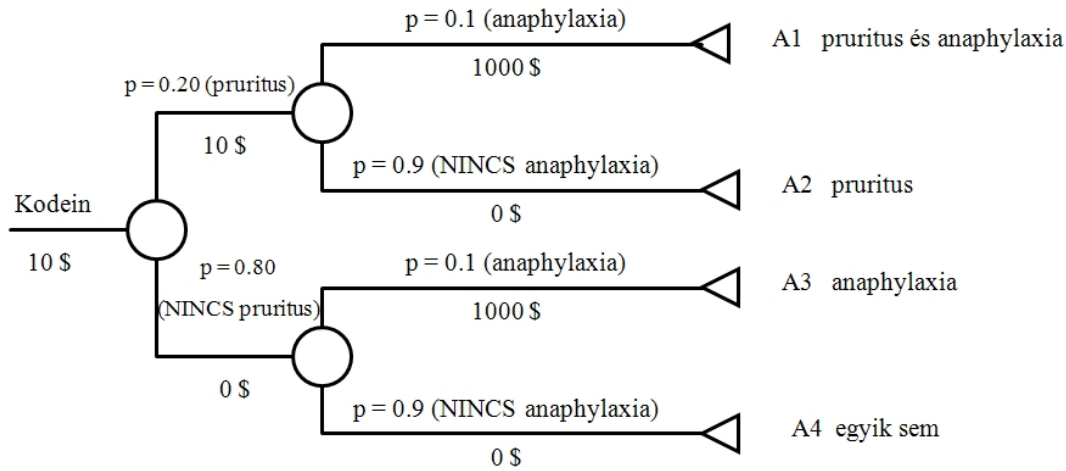
4. A terápiás alternatívák felsorolása, amelyek - különböző hatékonysággal és költséggel - az elsődleges cél elérésével megoldják a felmerült terápiás problémát. Pl.: amoxicillin versus trimethoprim/sulfamethoxazole otitis media kezelésére.
5. Olyan jelentős másodlagos események megadása, amelyek a terápia további, de nem várt következményei, mint például mellékhatások vagy noncompliance. Mindegyik eseményt a döntési fa ábrázolásakor egy-egy további ág fog szimbolizálni.
6. A várható értékek kiszámítása, amelynek során az elsődleges célok és a másodlagos események előfordulásának valószínűségét értékeljük. Történhet közvetlenül saját mérések, megfigyelések vagy közvetve a szakirodalom szisztematikus áttekintése alapján.
7. Az összes alternatíva és másodlagos esemény költségének meghatározása.
8. A döntési fa felrajzolása a terápiás alternatívák, események, költségek és valószínűségek jelölésével.
9. Döntéshozatal. A döntési alternatívák teljes költségének meghatározása és a költség-hatékonyabb opció kiválasztása.

A döntési fa modell grafikusán ábrázolja a különböző lehetséges végeredményekhez vezető döntési utakat. Általában balról jobbra halad és időbeli sorrendben tünteti fel a cselekvési lehetőségeket és az eseményeket. Nemzetközileg elfogadott, szabványos jelölésekből áll; a döntési csomópontokat *négyzetek*, az események, lehetséges kimenetek bekövetkezését *körök* jelölik. A csomópontokból kiinduló *ágak* jelzik az eseményeket. A *háromszögek* pedig az adott döntési alternatíva eseményláncolatához tartozó eredményeket mutatják. A valószínűségi pontok utáni ágakon a valószínűség összege 1, azaz 100 százalék [10].

A következő elméleti példában a döntési fa modell klinikai gyakorlatban való alkalmazását mutatjuk be [9]. Arra vagyunk kíváncsiak, hogy fájdalom kezelésére a kodein vagy az ibuprofen a költség-hatékonyabb alternatíva. Először meg kell határoznunk a betegpopulációt. Vizsgálatunk során nem műtött, nem daganatos fekvőbetegek gyenge, vagy mérsékelt fájdalmának csillapítása szükséges. Az egyszerűség kedvéért a kodeint és az ibuprofent fájdalomcsillapító profiljukat tekintve egyformán hatékonynak tekintjük. A kezelés időtartama 10 nap. Költségek tekintetében a gyógyszerek és a kialakult mellékhatások vonatkozó költségeivel számolunk. A 10 napos kodein kezelés átlagosan 10 \$-ba kerül betegenként. A kezelt betegek 20%-nál pruritus (bőrviszketés) megjelenésével kell számolnunk mellékhatásként. Ennek diphenhydramin-nal való kezelése további 10 \$ betegenként. Ugyanakkor kodein kezelés során 10% az esélye anaphylaxia kialakulásának. Ennek kezelési költsége összesen 1000 \$ (kórházi tartózkodás: 700 \$, orvosi vizit: 200\$, laboratóriumi vizsgálatok: 75 \$, gyógyszerek: 25\$).

Az ábrán látható, hogy két egymástól független esemény 4 különböző kimenetet eredményezhet:

- pruritus és anaphylaxia: A1
- pruritus: A2
- anaphylaxia: A3
- egyik sem: A4



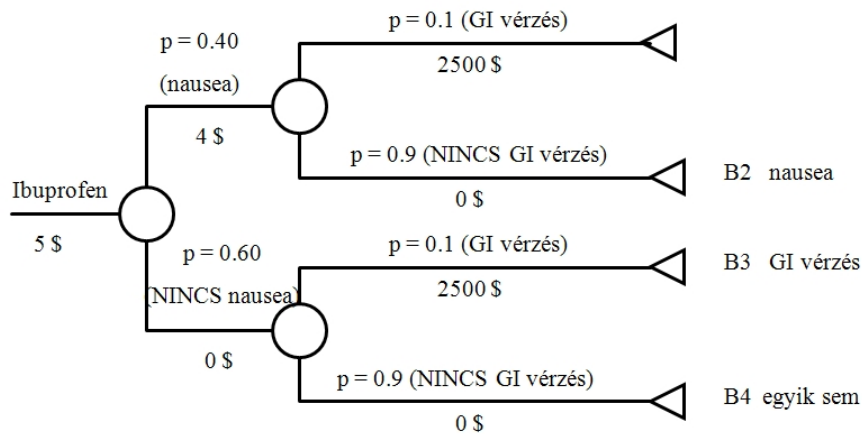
Kimenet	Költség	Valószínűség (p)	Költség x p
A1	1020 \$ (1000 +10 + 10)	0.02 (0.1 x 0.2)	20.40 \$
A2	20 \$ (10 +10)	0.18 (0.9 x 0.2)	3.60 \$
A3	1010 \$ (1000 +10)	0.08 (0.1 x 0.8)	80.80 \$
A4	10 \$	0.72 (0.9 x 0.8)	7.20 \$
Teljes		1.00	112.00 \$

1. ábra: A döntési fa modell klinikai gyakorlatban való alkalmazását bemutató példa kodein fájdalomcsillapítóra számított adatai

A 10 napos ibuprofen kezelés átlagosan 5 \$ betegenként. A kezelt betegek 40%-nál jelentkezik nausea (hányinger/émelygés). Ennek kezelése további 4 \$-ba kerül betegenként. Ugyanakkor a kezelt betegek 10%-nál kell számolnunk gasztrointesztinális (GI) vérzéssel, amelynek kezelése 2500 \$ többletköltséget jelent betegenként.

Két egymástól független esemény ez esetben is 4 különböző kimenetet eredményezhet:

- nausea és GI vérzés: B1
- nausea: B2
- GI vérzés: B3
- egyik sem: B4



Kimenet	Költség	Valószínűség (p)	Költség x p
B1	2509 \$ (2500 + 4 + 5)	0.04 (0.1 x 0.4)	100.36 \$
B2	9 \$ (4 + 5)	0.36 (0.9 x 0.4)	3.24 \$
B3	2505 \$ (2500 + 5)	0.06 (0.1 x 0.6)	150.30 \$
B4	5 \$	0.54 (0.9 x 0.6)	2.70 \$
Teljes		1.00	256.60 \$

2. ábra: A döntési fa modell klinikai gyakorlatban való alkalmazását bemutató példa ibuprofen fájdalomcsillapítóra számított adatai

A számolás után a táblázatok alapján tehát megállapítható, hogy azonos fájdalomcsillapító hatásosságot feltételezve a két gyógyszer között, a kodein költséghatékonyabb az ibuprofennél.

7. A különböző elemzések során kapott eredmények adaptálása és a bemutatott módszerek előnyei és hátrányai (Botz Lajos)

7.1. Különböző nemzetközi elemzések eredményeinek összevetése és hazai alkalmazhatóságuk megítélése.

Nagyon sok félreértéshez vezethet, ha az egyes tanulmányok, elemzések eredményeit, ajánlásait saját hazai körülményeinkre közvetlenül, bárminemű mérlegelés nélkül akarjuk adaptálni. Ugyanis mindenképpen figyelembe kell venni számos olyan meghatározó tényezőt, amelyek módosíthatják a hazai környezetben várható kimentelt, eredményességet. Az **elemzések hazai viszonyainkra történő átültetése** során a legjelentősebb módosító tényező a terápiás cél -akár kismértékű- eltérése. A gyógyszerek árai, valamint az egyéb gyógyszereléssel is összefüggő kezelési és járulékos költségek (pl. ápoló személyzet munkabére, stb.) országonként rendkívül eltérőek. Ezért egy komplex elemzés során a beszerzési ár kifejezettebben, súlyozottabban befolyásolja a nyert eredményt is. Így például egy antibiotikum vonatkozó nemzetközi elemzés adaptálása során feltétlenül mérlegelni kell a következőket:

- helyi rezisztencia viszonyok;
- alkalmazás célja (empirikus, célzott vagy profilaxis);
- mellékhatások megelőzésére, ill. elhárítására tett intézkedések helyi költségvonzata;
- fogalomban lévő (törzskönyvezett) gyógyszerek;
- sajátunkhoz hasonló érzékenységi körülmények között végzett felmérések, illetve ennek megfelelő közlemények fokozott figyelembevétele;
- gyógyszerárak eltérései (költségekre is kiterjedő elemzés esetében).

Nyilvánvalóan más gyógyszercsoportoknál más és más szempontok kerülnek előtérbe, azaz gyógyszerre és betegségre specifikus tényezőket kell mérlegelni. Ezért az **összehasonlító szakirodalom** (comperative study) értékelési szempontjainak meghatározását is érdemes röviden áttekinteni. Napjainkra a hatóanyagok összehasonlító vizsgálata a gyógyszerek értékelésének nélkülözhetetlen részévé váltak, ugyanakkor az egyik legvitatottabb területét is jelentik. Azonos terápiás célra alkalmazott hatóanyagok összehasonlító értékelése során támasztott legfontosabb szempontokat az alábbiakban foglaltuk össze:

- 1) randomizált, kettős vak, kontrollált klinikai vizsgálatok legyenek;
- 2) amennyiben szükséges, akkor elengedhetetlen a "kimosási" (wash-out) időszak betartása;
- 3) a vizsgált gyógyszer és a referencia gyógyszer azonos legyen a következőkben: gyógyszerforma, dózis és indikáció;
- 4) amennyiben van referencia gyógyszer, akkor annak megválasztása korrekt legyen, az ismert leghatásosabb terápiát jelentse és optimális dózisban;
- 5) az eredmény (outcome) megítélésének kritériumait a vizsgálatok megkezdése előtt rögzítsék;
- 6) ügyeljünk olyan alcsoportok -utólagos- analízisére, amelyek nem voltak előzetesen rögzítve a protokollban;

- 7) az eredmények alapján levont tendencia kizárólag akkor helytálló, ha az statisztikailag is szignifikáns, olyan megfogalmazások, hogy "*majdnem hatékony*" nem elfogadhatók;
- 8) a konfidencia intervallum megadása fontos információt jelent és nélkülözhetetlen;
- 9) kitűnjön és nyilvánvaló legyen a szándék a valós adatok analízisére;
- 10) a statisztikailag szignifikáns nem jelentheti ugyanazt, mint a klinikailag releváns;
- 11) helytállóbb az eredményeket abszolút és nem relatív számokban megadni;
- 12) meta-analízis nem elfogadható;
- 13) a kizárólag összefoglalókban publikáltak értéke kicsi;
- 14) óvatosan kezelendők a "közbeeső" vagy "előzetes" közleményekre történő hivatkozások;
- 15) a határozott végkövetkeztetés jobb, mint a csak "ráutaló" megfogalmazás;
- 16) fontos a mellékhatásra vonatkozó utalások szerepeltetése (van-e ilyen egyáltalán);
- 17) amennyiben a mellékhatásra vonatkozó információk statisztikailag nem értékelték, akkor azt sem lehet megállapítani, hogy a hatékonyság és mellékhatás aránya hogyan alakul a két összehasonlított gyógyszer esetében;
- 18) a farmakológiai hatékonyság nem azonos a klinikai hatékonysággal;
- 19) az eredmények általánosítása félrevezető.

Ismételten fel kell hívni arra is a figyelmet, hogy egy-egy ilyen elemzés **nem az individuális terápia megválasztását** hivatott megoldani. Aligha lenne idő és energia egy-egy ilyen elemzés kivitelezésére egy adott egyéni terápia megválasztásakor. Azonban azt sem helyes megkérdőjelezni, hogy ilyen típusú, szakmailag körültekintő, széleskörű és kritikailag is értékelt, objektív elemzés **előnyösen befolyásolhatja a terápiás gyakorlatot**. Sokkal inkább megalapozottnak tekinthetjük ezt, mind a számos más tényezők nyugvó véleményalkotást: szokások; többé-kevésbé helytálló egyéni tapasztalatokon nyugvó "szájhagyományok"; sok esetben egyoldalúan szelektált információt nyújtó céges promóciós kiadványok. A "SOJA" (lásd 6.3 fejezet) és "Cochrane" (lásd 5 fejezet) elemzések, ill. azokhoz hasonló gondolatvezetés, egy szakmai és gazdasági tekintetben átfogó kritikai értékelésre nyújt lehetőséget. Egyaránt jól mutatják be a gyógyszerterápia szakmai alapját jelentő **információk kritikai értékelésének szükségességét** és az alapvető gondjait is. Sok tekintetben egy olyan **szintetizáló metodikát** képviselnek, amely számos szakmai terület ismeretanyagára épül (farmakológia, biofarmácia, epidemiológia, farmakoökonomia, bizonyítékokon alapuló orvoslás, stb.). Automatikus és teljeskörű ("*egy az egyben*") átvételük azonban nagy valószínűséggel helytelen eredményre vezet.

7.2. A bizonyítékokon alapuló orvoslás módszerét alkalmazó szakember strukturált kérdésfelvetése a gyakorlati alkalmazások során.

Nincs minden gyakorlatban felmerülő kérdésre kész, publikált, aktuális, erős bizonyítékokkal bíró, magas ajánlási szintet képviselő, a feladatnak megfelelően minden tudásanyagot figyelembe vevő szisztematikus elemzés. Nyilvánvaló, hogy az egyénileg feltett kérdések sem feleltethetők meg az elemzések kiindulási kérdéseivel. Ilyen gyakorlatban gyakran előforduló eseteknél egy egészségügyi szakembertől joggal

elvárható, hogy strukturált módon adjon választ ezekre a kérdésekre, lehetőség szerint szakmailag helytálló, az eddig megismert kérdés- és gondolatvezetésen alapulóan járjon el. Ezért szükséges, hogy áttekintsük egy ilyen módon történő eljárás alapelveit is (lásd még továbbá a 8.1 fejezetben).

A bizonyítékokon alapuló orvoslás gyakorlati alkalmazásával javítható a betegellátás eredményessége, mérsékelhetők a diagnosztikus vagy terápiás beavatkozások kockázatai. Napjainkra már számos tényadat igazolja, hogy az EBM/BAO költséghatékony is lehet. Így alkalmazása egyaránt érdeke a szolgáltatónak és a finanszírozónak, de mindenekelőtt a betegeknek. Kétségtelen, hogy esetenként érdekellentétek is kialakulnak a betegek között, mivel individuális ellátásuknál nehezen oldható fel a „szükséges és lehetséges” jól ismert ellentmondása. Az EBM/BAO alapvető kérdése, hogy a bizonyítékok alkalmazása hogyan valósul meg a napi ellátások során, mivel a gyakorlati teljesülését sok tényező befolyásolja. Akkor valósítható meg eredményesen a gyakorlatban, ha a bizonyítékokon alapuló döntések összhangban vannak a beteg és a társadalom igényeivel, anyagi lehetőségeivel és szociális helyzetével.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás módszerét alkalmazó szakember egy-egy gyakorlati gyógyszerterápiás kérdés helyes, strukturált válaszána megadása érdekében a következő öt alapvető részterületre bonthatja fel a megoldáshoz vezető ajánlott eljárást:

1. Egyértelmű, világos klinikai kérdés és a válasszal szembeni előzetes alapkövetelmények megfogalmazása.
2. A feltett kérdésre választ adó közlemények, tanulmányok, adatok -lehetőség szerint teljeskörű- megkeresése.
3. A megtalált adatok kritikus elemzése (szisztematikus elemzés módszertanával), az adatok validitása és klinikai alkalmazhatóság szerint.
4. A bizonyítékok alkalmazása a kérdésre adott válasz kialakítására.
5. Az alkalmazott bizonyíték eredményességének ellenőrzése.

Látható, hogy az EBM/BAO gyakorlati alkalmazása szempontjából a járó betegekkel foglalkozó orvosok, gyógyszerészek nehezebb helyzetben vannak, mint a kórházak, klinikák szakemberei, mivel a fekvőbeteg-intézetbe felvett betegeknél több idő és lehetőség van a tudományos eredmények felkutatására, értékelésére és alkalmazására. Az öt fenti lépés tartalmát röviden az alábbiakban foglaltuk össze.

Egyértelmű, világos klinikai kérdés és a válasszal szembeni előzetes alapkövetelmények megfogalmazása.

A strukturált kérdésfelvetés minél konkrétabb megfogalmazást kíván. Első lépésként azt kell eldönteni, hogy melyik az betegcsoportra, vizsgálatokra, kezelésre/beavatkozásra és kezelési alternatívákra fókuszál. Még az első lépés elengedhetetlen tartalma az is, hogy a kívánt kimenetel (outcome) és annak meghatározásához, méréséhez kötődő követelményeket lerögzítse. Az EBM/BAO szakirodalmában a "PICO"/"PIKK", azaz "Patients, Intervention, Control, Outcome" (beteg, intervenció/beavatkozás, kontroll/összehasonlítás, kimenetel) felépítésű rendszerezett kérdésfelvetés a legelterjedtebb.

7.2. A bizonyítékokon alapuló orvoslás módszerét alkalmazó szakember strukturált kérdésfelvetése a gyakorlati alkalmazások során.

	Strukturált lépések	Kérdések
P	Beteg, Populáció vagy Probléma (Patient, Population or Problem)	Kik a betegek? Mi a probléma? Hogyan lehet leírni a betegpopulációt (amit megfeleltethető a miénknek is)?
I	Beavatkozás, prognosztikus faktor vagy expozíció (Intervention, Prognostic Factor or Exposure)	Milyen fő beavatkozást, prognosztikus faktort vagy expozíciót veszünk figyelembe? Mit akarunk tenni?
C	Összehasonlítás vagy intervenció (Comparison or Intervention)	Mi a legfontosabb alternatív, összehasonlításra alkalmas beavatkozás?
O	Kimenetel (méréndő vagy elérendő) (Outcome)	Mit kívánunk/remélünk elérni, mérni, javítani vagy megjavítani?
	Milyen típusúak, mire irányulóak a kérdések?	Diagnózis, etiológia, károsodás, terápia, prognózis, prevenció
	A keresett tanulmányok típusai	Mi a legjobb tanulmány és tervezési módszertan?

1. ábra: A „PICO-modell” klinikai kérdések megválaszolására

Így a kérdést pontosan úgy kell megfogalmazni, hogy az adott egészségügyi ellátás körülményeit kifejezze, arra alkalmazható legyen. A jól strukturált klinikai kérdés minden a beteg szempontjából fontos problémára kiterjedjen: (1.) etiológiára, (2.) diagnózisra, (3.) prognózisra, (4.) beavatkozásra.

A feltett kérdésre választ adó közlemények, tanulmányok, adatok -lehetőség szerint teljeskörű- megkeresése.

A második lépés a vonatkozó szakirodalom összegyűjtése. A jól strukturált kérdés nagy segítséget nyújt ahhoz, hogy a megfelelő adatokat gyorsan megtaláljuk. Az irodalmi adatok keresésénél és felhasználásánál ugyanis lényeges, hogy az adott helyzetre jól alkalmazható és megbízható adatokat minél rövidebb idő alatt lehessen találni. (lásd 8.1 fejezet). Általánosságban a szisztematikus összefoglalók alapján juthatunk el a legmagasabb szintű bizonyítékokhoz. A szakirodalom keresés megfelelő technikájának ismerete napjainkra már egy szakemberrel szemben támasztott alapvető követelmények közé tartozik. Ezért többnyire már a graduális egyetemi képzés szerves részét képezi az ezirányú ismeretek oktatása. A szisztematikus irodalomkeresésre rendelkezésre állnak különböző interneten is elérhető oktatóprogramok. Ezen sorok írásakor például az alábbi oldalon találhatunk ilyet: <http://guides.mclibrary.duke.edu/content.php?pid=431451&sid=3529491> (Introduction to Evidence-Based Practice). Ezen a webhelyen is található részletes leírás a "PICO"-modellnek (lásd 8 fejezet) megfelelően felépített és strukturált kérdésen alapuló, a PubMed adatbázisát felhasználó szisztematikus irodalomkeresésről.

A megtalált adatok kritikus elemzése (szisztematikus elemzés módszertanával), az adatok validitása és klinikai alkalmazhatóság szerint.

A harmadik lépésben értékeljük az előzetesen az összegyűjtött ismeretanyagot, a tanulmányok teljeskörű megismerése előtt rögzített kritérium szempontok alapján. Ilyen kérdéseket lehet/kell ekkor feltenni: (1.) Az RCT vizsgálatnál volt-e (és milyen) kontroll csoport? (2.) A két csoport (vizsgálati és kontroll) valóban véletlenszerűen elrendezett volt-e? (3.) Milyen volt az "elvakítás" minősége, biztonsága? (4.) Megfelelő volt-e az ún. hatás-méret (effect size)? (5.) A szisztematikus elemzések esetében a szakirodalom áttekintése valóban átfogó volt-e? (6.) A tanulmányok minőségi szigorúan és szubjektív mentesen volt-e osztályozva? (7.) Lehet-e a statisztikai értékelés szempontjából összevonni a különböző (de elfogadott) tanulmányok eredményeit annak érdekében, hogy ezzel is növekedjék a levont következtetések statisztikai helytállósága?

Az irodalomban szereplő eredmények értékelése rendkívüli alaposágot igényel: előre meghatározott módszerekkel, előre meghatározott szempontok alapján szükséges azokat pontról pontra elemezni. Az értékelés során öt szempontot kell mindenekelőtt figyelembe venni: (1.) hiba (bias), (2.) belső validitás (internal [measurement] validity), (3.) zavaró hatás (confounding), (4.) külső validitás (external validity), (5.) bizonyító erő (power). Az eredmény értékelésénél követően még annál is fontosabb annak tisztázása, hogy az adott terápiás technológia (pl. adott gyógyszerterápia) alkalmazásával milyen mértékű egészségnyereség várható. Az EBM-alapú egészségügyi ellátás szempontjából lényeges, hogy a bizonyítékok keresése során talált irodalmi adat betegség- vagy betegorientált szempontból vizsgálja az adott problémát (DOE: **Disease-Oriented Evidence**, azaz betegség orientált bizonyíték; ill. POEM: **Patient Oriented Evidence that Matters**, azaz beteg szempontjából számító, erre orientált bizonyíték). A betegek szempontjából érthetően azok az eredmények fontosak, amelyek az egészségükre döntő hatással vannak. Mint már az előző fejezetekben is láttuk a bizonyítékokon alapuló orvoslásnál alapvető, hogy az adott egészségügyi technológiánál lehetőleg ne a köztes eredmények, hanem a végső eredmények, az úgynevezett kemény végpontok (outcomes, hard endpoints) legyenek a döntéseknél figyelembe véve. A legjobb klinikai gyakorlat (best practice) megvalósítása során – figyelembe véve a rendelkezésre álló szűkös erőforrásokat – egyre inkább törekedni kell a költséghatékony egészségügyi eljárások alkalmazására. Az inkrementális költséghatékony, figyelembe véve a klinikai eredményeket, segít annak eldöntésében, hogy az új egészségügyi eljárás/technológia és a hagyományos kezelés költsége között mekkora a különbség, melyik a kedvezőbb. Az inkrementális költséghatékony értékelés alapja tulajdonképpen egy hányados, az inkrementális költséghatékony ráta (ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio), ahol a költségek és a hatásosság növekményét viszonyítjuk egy referenciaértékhez, például egy már finanszírozott egészségügyi technológia költséghatékonyágához. Ezért kell kiemelni, hogy a bizonyítékok alatt nem csak a kvantitatív és a kvalitatív kutatások eredményei, hanem az egészségügyitechnológia-elemzések eredményei is értendők. Az egészségügyitechnológia-elemzés során értékelésre kerül az adott technológia (preventív, diagnosztikai, terápiás, rehabilitációs eljárás) biztonsága, hatásossága, eredményessége, és az eljárás összehasonlító költséghatékonyági elemzése (már támogatott technológiákkal összevetve).

Az ajánlások rangsorolása (lásd 4.1 fejezet), erőssége (grade of recommendation, strength of recommendation) azt fejezi ki, hogy mennyire erős és megbízható bizonyítékok (adatok) támasztják alá a levont következtetéseket, megállapításokat. Abban az esetben, ha csak a bizonyítékok szintjeit vesszük figyelembe (lásd 2.1.2 fejezet), a következő ajánlási fokozatok vannak:

- A fokozat:* Az ajánlások legalább egy metaanalízisen vagy rendszerezett irodalmi áttekintésen alapulnak. Azaz minimálisan egy jól kivitelezett szisztematikus irodalmi áttekintésből vagy metaanalízisből származnak, a saját (beteg)populációra jól adaptálhatók, mivel egyértelmű eredményeket és hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak.
- B fokozat:* Az ajánlások jó minőségű kohorsz- és eset-kontroll vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintéséből vagy jó minőségű kohorsz- és eset-kontroll vizsgálatokból származnak, a saját betegpopulációra is jól adaptálhatók. Egyértelmű eredményeket és hasonló hatást mutató vizsgálatokon alapulnak, esetleg "csak" jó minőségű randomizált, kontrollált vizsgálatokból vagy azok szisztematikus irodalmi áttekintéséből vagy metaanalíziséből származó bizonyítékok extrapolálásán alapulnak.
- C fokozat:* Az ajánlások legalább egy jó minőségű kohorsz- és eset-kontroll vizsgálatból származnak, amelyek a saját beteganyagra jól adaptálhatók. Egyértelmű eredményeket, hasonló hatást/kimeneti eredményt mutató vizsgálaton alapulnak, vagy jó minőségű kohorsz- és eset-kontroll vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintéséből, esetleg jó minőségű kohorsz- és eset-kontroll vizsgálatok extrapolálásán alapulnak.
- D fokozat:* Az eredmények nem tervezett humán klinikai vizsgálati tanulmányból származnak. Például esettanulmányok, esetsorozatok, összehasonlító vizsgálatok vagy *szakmai kollégium*, kutatócsoport, vagy a szakterület vezető egyénisége(i) szakértői véleményén alapulnak, esetleg ellentmondó, nem meggyőző vizsgálatokon alapulnak.

Nagyon fontos kihangsúlyozni, hogy a bizonyítékokon kívül számos más tényező is befolyásolja az ajánlások fokozatának meghatározását. Például az ajánlás által érintett terápiás probléma, ill. szakterület klinikai jelentősége, a várható hatás/mellékhatás mértéke, az ajánlás bevezetésétől várható egészségnyereség és az életmódbeli változás mértéke, az ajánlásnak a társadalom és betegek általi elfogadhatósága, valamint a valós napi "rutin" gyakorlatba történő bevezethetőségének feltételei és nem utolsósorban a rendelkezésre álló erőforrások. Ezért fordulhat elő, hogy egy magas, első szintű bizonyíték csak C vagy D fokozatú (gyenge) ajánlást eredményez.

A bizonyítékok alkalmazása a kérdésre adott válasz kialakítására.

A negyedik lépésben a bizonyítékok alkalmazását ("lefordítását") kell a többnyire kevésbé ideális klinikai helyzetre, betegkezelésre vonatkozóan meghatározni. Ennek során tisztázandó: (1.) Mik az egyedi kockázatok és előnyök a mi betegeinkre vonatkozóan? (2.) Mik a betegek preferenciái? (3.) Milyen árak, kezelési alternatívák és lehetőségek vannak az "egyedi" kezelésre/beavatkozásra? (4.) Vajon rendelkeznek-e a gyakorló szakemberek a szükséges ismeretekkel és forrásokkal arra vonatkozóan, hogy biztosítsák ezt a szükséges kezelést/beavatkozást, ill. monitorozzák is a kimeneteket?

A bizonyítékok alkalmazása során nemcsak a bizonyítékok hierarchiáját, hanem az eredmények (végpontok) hierarchiáját is figyelembe kell venni. A betegek számára fontos bizonyíték a végső eredményre vonatkozik. Így például a gyógyulás, túlélés, halál, az életminőség javulása.

Az alkalmazás kialakításánál nem szabad megfeledkezni az alábbiakról: (1.) Egyik bizonyíték erősebb lehet a másiknál. (2.) A bizonyítékok között hierarchia van. (3.) A legerősebb bizonyítékot kell használni. (4.) A bizonyíték önmagában nem elég, azt mindenképpen kombinálni kell a klinikai megítéléssel és az aktuális beteg állapotával, adataival.

A bizonyítékokon alapuló gyakorlat közel sem csak az egzakt bizonyítékok alkalmazását jelenti, hanem egyúttal a betegek személyes gondjainak, prioritásainak megértését is. A napi gyakorlatban orvos és gyógyszerész is gyakran szembesül azzal a betegek részéről érkező kérdéssel, hogy a beteg elvárja a hiteles választ arra, hogy *"vajon mi várható a kezelés, gyógyszerelés eredményeként"*, vagy súlyos betegségben szenvedő (pl. onkológiai) beteg esetében *"meddig élek még"*. Ezekre a kérdésekre csak akkor lehet hiteles és etikus választ adni, amennyiben ismerjük és hasznosítani is tudjuk az elemzések, irányelvek, klinikai kutatások eredményeit, továbbá minőségi (kvantitatív) módon alkalmazni tudjuk ezen ismeretanyagot.

Az alkalmazott bizonyíték eredményességének ellenőrzése.

Az utolsó lépés arra terjeszti ki a figyelmünket, hogy a kezelés eredményességét biológiai, szociális és társadalmi tényezők, társbetegségek, továbbá a beteg együttműködési készsége (terápiahűsége) egyaránt módosíthatják. Ezért az EBM/BAO sem térhet el a hagyományos európai orvoslástól a tekintetben, hogy a betegeket rendszeresen ellenőrizni kell és szükség esetén további kiegészítő diagnosztikai vagy terápiás beavatkozás is alkalmazandó. Az EBM/BAO alapvetően -ezt soha ne feleddjük- populációs adatok alapján ad választ terápiás esélyekre (gyógyulási, megbetegedési, stb.), de konkrét betegknél már többnyire nem lehet biztosan tudni, hogy a kiválasztott beavatkozásnál (gyógyszerezésnél) milyen mértékben következik majd be a gyógyulás, egészségnyereség, továbbá milyen mértékben fog -esetleg- káros nem kívánt mellékhatás kialakulni.

7.3. A bizonyítékokon alapuló gyógyszerértékelés előnyei és hátrányai.

A szakmai tevékenységre fókuszáló bizonyítékokon alapuló orvoslással kapcsolatban jelenleg is még sok a félreértés, amelyek akadályozzák a döntési módszer szélesebb körű elterjedését a mindennapi gyakorlatban.

A felemlített hátrányai közül vannak olyanok, amelyek igazak, hiszen ez sem panacea. Így a hátrányok között szokás említeni a következőket:

- (1.) az evidencia fogalma továbbra sem egyértelműen definiált;
- (2.) a meta-analízisek elfedhetik a földrajzi lokalizációból adódó tényezőket;
- (3.) valóban nincs minden problémára megfelelő kiindulási adat;
- (4.) kis betegszámnál nem vagy pontatlanul működik;
- (5.) a patofiziológiai kutatásokat kissé háttérbe szoríthatja;
- (6.) elsősorban a kemény végpontok meghatározását preferálja;
- (7.) a rosszul értelmezett EBM/BAO következtében mechanikussá válhat a gyógyítás, háttérbe szorulhat az orvos korábbi tapasztalata, a betegközpontú ellátás, az orvos-beteg kapcsolat;
- (8.) a napi gyakorlat autonómiájára hivatkozva sokan elvetik a bizonyítékokon alapuló orvoslás szemléletét és gyakorlatát, azt gyakran „*szakácskönyv orvoslás*”-nak nevezik.

A negatív kritika zöme azonban alapvetően ismerethiányból, ill. félre csúszott értelmezésből fakad. Kétségtelen, hogy az EBM/BAO alapfilozófiáját jelenti a közös tulajdonságokat egyesítő *“átlag betegnek”* javasolható kezelés, amely akár szembe is állítható a klinikus egyéni különbségeket is célba vevő individuális megközelítésével. Azonban az már aligha vitatható, hogy az *“átlag beteg”* jobb megismerése és leghatékonyabb kezelésére tett ajánlás ismerete ne segítené éppen az eredeti célt, az individuális gyógyítást.

A klasszikus EBM/BAO átalakulóban van, így egyre inkább meghatározó, alapvető ismeretanyaggá vált az egészségügyi ellátás minőségének fejlesztésében. Az EBM/BAO korai elképzelése szerint minden orvosnak ismernie szükséges a klinikai epidemiológiai kutatások és az irodalmi eredmények kritikus értékelésének módszertanát, majd folyamatosan követve az új kutatások eredményeit, aszerint kell módosítania napi gyakorlatát. Ez utóbbi ugyancsak gyakori félreértés a bizonyítékokon alapuló orvoslással kapcsolatban. Az eddig bemutatott példáink is igazolják, hogy éppen a gyakorló szakember számára ad ez a módszertan gyors, hiteles és széleskörű ismereten alapuló objektíven értékelt ismereteket. Az EBM/BAO előnyei közül az alábbiakat lehet még kiemelni:

- (1.) az EBM/BAO elemzéseken alapuló irányelvek, protokollok előnyösek lehetnek a meghatározott betegcsoport gyógyításánál;
- (2.) körültekintő használata biztosítja, hogy a kezeléseknél, beavatkozásoknál a *“létfontosságú”* tényezőket nem hagyják figyelmen kívül a gyakorlatban;
- (3.) az ilyen felkészültség, eljárások fejlesztése alkalmas az egész képzési/oktatási (graduális és posztgraduális) folyamat javítására is.

A hátrányok és korlátok közül még az alábbiakat fontos megemlíteni:

- (1.) az EBM/BAO alapvetően *“anti-illektuális”*, mivel az *“elvégez/tesz”* helyett inkább csak *“gondolkodásra orientál”*;
- (2.) az EBM/BAO protokollok általában azt határozzák meg, hogy mi a *“helyes eljárás valaminek elérésére”* és nem azt, hogy mi a *“jelenleg megvalósítható (még minimálisan) hatékony eljárás ennek elérése”* érdekében;
- (3.) az EBM/BAO eljárások és protokollok, valamint a növekvő és könnyen elérhető technikai lehetőségek együttesen egyre növekvő mértékben korlátozhatják a betegorientált gyógyító orvost, akár rontják is gyógyító szakember és beteg közötti bizalmi viszonyt;
- (4.) az intézmények (kórházak, egészségügyi szolgáltatók) akár mint egy kényszerítő, kötelező követelményt is alkalmazhatják az orvosok, egészségügyi szakemberek irányában;
- (5.) alkalmazásuk hivatalos deklarálása aggodalmat válthat ki a gyógyító szakemberekben (mivel korlátozza mozgásterüket a kezeléseknél);
- (6.) hátrányként szokták azt is megemlíteni, hogy átlagosan egy-egy új hatóanyag/beavatkozás bevezetése után 5-7 év szükséges ahhoz, hogy az teljeskörű, valóban jól megalapozott értékelés megfelelő alapját jelentő tanulmányok, elemzések elkészüljenek.

Mivel az EBM/BAO elemzések végső eredményeinek kifejezése gyakran alkalmazott, az eredmények szintetizálásával meghatározott NNT/NNTB és NNH (4.2

fejezet) kapcsán szintén számos pozitívum és korlát is ismert, ezért a következőkben röviden áttekintjük ezeket. Ezek az 1988-ban bevezetett értékek éppen a gyakorló, ilyen elemzések következtetéseit gyorsan áttekinteni kívánó szakemberek számára készültek, ezért fontos az előnyök és hátrányok ismerete is. Pozitív tulajdonságként szokták kiemelni:

- (1.) NNT értékek alkalmazhatók a különböző tanulmányok eredményeinek összegző, és rendkívül kifejező bemutatására, mely segítséget jelent(het) a kezelési terv és akár egy adott beteg kezelésének megválasztásánál is;
- (2.) az NNT jóval több klinikailag hasznos információt nyújt egy aktív, kontroll csoporttal is összevetett kezelésről, mint a relatív rizikó (RR), a relatív rizikó csökkenés (RRR), vagy az esélyarány (OR);
- (3.) az NNT érzékeny jelzője még olyan tényezőknek is, amelyek megváltoztatják az (a.) alap- vagy kiindulási kockázatot, (b.) a betegség tulajdonságait, (c.) a külső környezet tendenciáit (pl. mortalitás és morbiditás egyéb faktorok általi megváltozása), (d.) klinikai körülményeket.

Hátrányként, túlterjesztett értelmezésük korlátjaként szokták említeni:

- (1.) jóllehet az NNT értékeket nagyon könnyű "*befogadni*" és értelmezni, mégsem mindig helyes használata meta-analíziseknél, mivel a különböző klinikai vizsgálatok, tanulmányok kiindulási kockázatai gyakran jelentősen eltérhetnek, így az ezekből "összevont" NNT érték akár félrevezető is lehet.
- (2.) az NNT gyakran elrejtheti azt, hogy az adott betegség milyen súlyosságú esetei alapján képezték, így különböző vizsgálatok és azok NNT értékei jelentősen el is térhetnek -még azonos betegség, kezelés esetén is- (pl. egy depressziós betegeknek adott gyógyszer esetében eltérő mértékű állapotjavulást vettek figyelembe).

Kiemelendő, hogy az NNT önmagában nem jelent statisztikai szignifikanciát, azaz az NNT "*magában*" még nem jelent statisztikai értelemben is helytálló ("*szignifikáns*") megállapítást. Nem igaz ez már akkor, amennyiben az NNT/NNH és NNH értékeknél megadják a konfidencia intervallumot is. Ezen paraméterek kifejező erejét, helytállóbb gyakorlati alkalmazását és értelmezését jelentősen segíthetik az alábbi tényezők NNT-vel együttes megadásával:

- (1.) milyen kezelések összevetésével készült;
- (2.) mi volt a kezelés, klinikai vizsgálat időtartama;
- (3.) meddig tartott az ún. követési időtartam (follow-up period);
- (4.) mi a kezelés, beavatkozás révén elért hatás irányultsága (erre utal az NNT után tett negyedik betű, "B": benefit, azaz előny/haszon; ill. a "H": harm, harmed, azaz kár, károsult, állapotromlást elszenvedett).
- (5.) a kezelt betegek egyéni kezelési időtartamainak (person-time) megadása és azok szórása.

Az utóbbi időben megjelent közlemények alapján egy új és további előnyt jelentő EBM/BAO paraméter lehet az ún. **LHH** (LikeliHood to be Helped or Harmed, azaz a "gyógyulás, állapotjavulás" valószínűségének megadása a "kár, mellékhatással" szemben). Az LHH tulajdonképpen az NNH és NNT aránya (NNH/NNT). Amennyiben egy gyógyszer NNT értéke 8 volt és NNH értéke 27, akkor ebben az esetben az LLH

érték 3,4. Nyilvánvaló, hogy az LLH "hasznossága" és "hitelessége" szintén a fenti szempontok figyelembevételével növekedhet.

Mindezen pozitívumokra és korlátokra tekintettel az EBM/BAO alkalmazását követeli meg az egyedi esetek optimális, tudományos szintű ellátásának növekvő szüksége és követelménye, a betegellátás folyamatának és költségvetésének hatékonyabb tervezése. Nem könnyű azonban a bizonyítékokra alapozott betegellátási ismeretek gyors és felhasználóbarát eljuttatása a gyakorló egészségügyi szakemberekhez. A kiindulást jelentő ún. elsődleges bizonyítékok, azaz a közlemények százainak áttekintése megoldhatatlan a gyakorló szakemberek számára. Még optimális esetben is csak korlátozott számú, kiemelkedően fontos közlemény tanulmányozására van többnyire csak lehetőségük. Az elsődleges információk összegyűjtése során rendkívül nagy az irreleváns információk okozta idővesztés. Az EBM/BAO "üzeneteit" ezért felhasználóbarát módon kell feldolgozni és a nagyszámú adatot úgy kell tömöríteni, hogy közben az informatív és bizonyító ereje se vesszen el (lásd 9 fejezet). A szisztematikus összefoglalók áttekintése a napi rutinmunka során még mindig elfogadhatatlanul sok időt venne igénybe. Ezért az információk további tömörítését a bizonyítékok kivonatokba (szinopszisokba) történő összegzése jelenti. Ezek mindössze a kérdésfeltevést, az eredmények táblázatos megjelenítését és a kezelés számára fontos következtetéseket tartalmazzák. Az ilyen elemzések, ajánlások számítógépes adatfeldolgozása már azt is akár lehetővé teszi, hogy ezeket összekapcsolják a betegek elektronikus adatlapjával, ami a bizonyítékok felhasználásának a csúcát jelenti. Nyilvánvaló azonban, hogy még ez sem jelentheti azt, hogy a gyógyítás folyamata teljesen automatizálhatóvá és ezáltal személytelenné is válhatna.

A gyógyszerészek számára is nélkülözhetetlen az EBM/BAO ismeretanyag "beemelése" a szakmai működésükbe, napi "rutin" tevékenységükbe. A vényköteles gyógyszerek esetében hasznos lehet ez az ismeretanyag a finanszírozás, terápiás gyakorlat megértésénél, részbeni alakításánál. Az ún. OTC készítményeknél nagyban segítheti a gyógyszerészt a megalapozott és hiteles ajánlásban, felvilágosításban. A gyógyszeres terápiák gyógyszerészi menedzselésében is nagy segítséget jelenthetnek. Természetesen szintén számottevően hozzájárul ez a felkészültség a magas szintű gyógyszerészi gondozási munkához. A kórházi, klinikai gyógyszerészek számára különösen fontos az ún. kórházi alaplísták, formuláriák összeállításánál, egy-egy új készítmény szakmailag és gazdaságilag megalapozott beemelésének elbírálásánál.

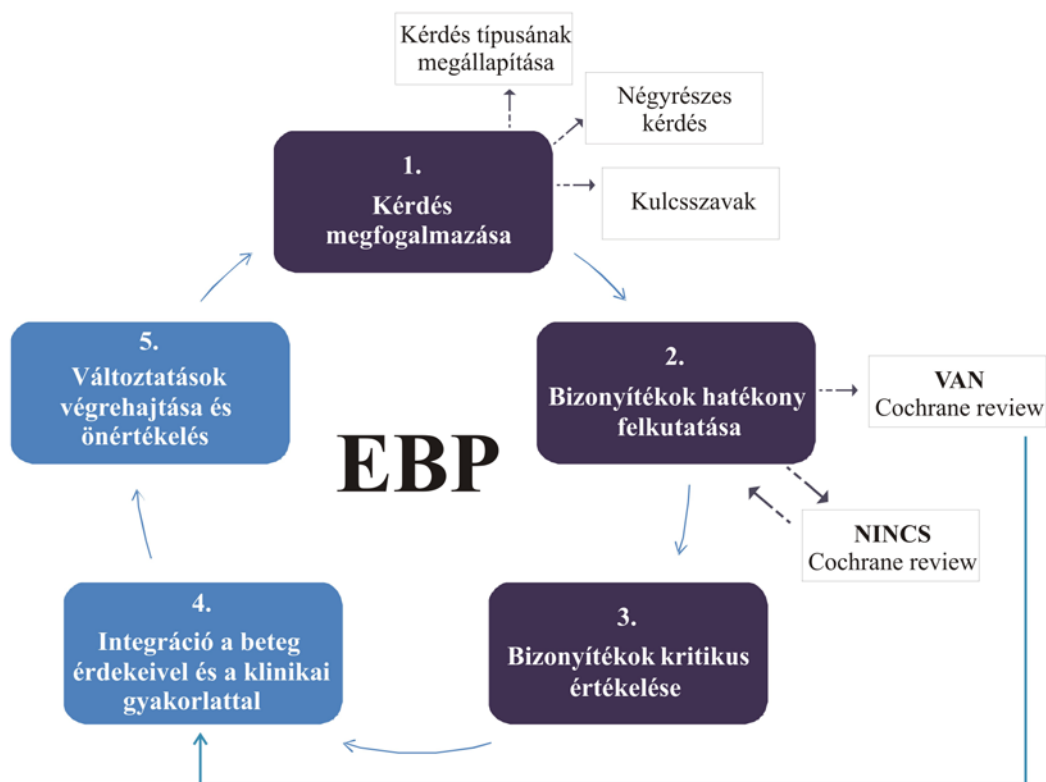
A bizonyítékok gyakorlati alkalmazásával kapcsolatban még egy gyakori félreértésre kell felhívni a figyelmet. Amennyiben egy eljárás nem igazoltan hatásos, az még nem jelenti azt, hogy igazoltan hatástalan! Az egészségügy és benne a gyógyszerelés jobbítása csak szakmai alapon nyugvó, gazdasági szemléletet is tükröző kritikai rendszerezéssel és értékeléssel lehetséges. Ehhez feltétlenül szükség van a bizonyítékok ismeretére is.

8. Internetes adatbázisok megismerése, szakmai hitelesség ismérvei (Fittler András)

8.1 Bizonyítékok hatékony felkutatása.

Bár magától értetődőnek tűnik, hogy a legjobb bizonyítékokat kell felhasználnunk egy-egy szakmai kérdés megválaszolásánál, ugyanakkor nehézkes és időigényes lehet a megfelelő forrás megtalálása és annak értelmezése a „Bizonyítékokon Alapuló Gyakorlat” (Evidence Based Practice - EBP) ismerete nélkül. A tankönyv ezen fejezete segítséget nyújt abban, hogy hogyan lehet mindezt lépésről lépésre a lehető leggyorsabban és legcélravezetőbben megvalósítani úgy a közforgalmi, mind a kórházi gyógyszerészi gyakorlatban.

Az EBP folyamat hatékony és gyors megvalósítását öt fő lépés segíti, amelyek a következők: 1. Kérdés megfogalmazása; 2. Bizonyítékok hatékony felkutatása; 3. Bizonyítékok kritikus és hatékony értékelése; 4. Integráció a beteg érdekeivel és a klinikai gyakorlattal; 5. Változtatások végrehajtása és önértékelés (lásd 1. ábra). A fejezet során nyílik lehetőségünk a közforgalmú gyógyszerellátás és a kórházi/klinikai gyógyszerészi munka során alkalmazható első három lépés részletes bemutatására, melyek segítségével a mindennapi munkánk során felmerülő és mindaddig számunkra akár teljesen ismeretlen kérdésekre percekben belül megbízható válaszokat adhatunk.



1. ábra. A Bizonyítékokon Alapuló Gyógyszerészi Gyakorlat lépéseinek összefoglalása

Az EBP első lépésének célja egy jól strukturált négyrészes kérdés megfogalmazása, ami valójában abból áll, hogy az adott helyzetben felmerülő

kérdésünket részekre bontjuk, majd újból felépítjük. Legelőször a kérdésünket csoportosítanunk kell aszerint, hogy mire is keressük a választ (lásd 1. táblázat továbbá vonatkozó 2.1 fejezet). Talán a leggyakoribbak a terápiás kérdések, amelyekben azt vizsgáljuk, hogy egy betegséget, vagy a beteg állapotát hogyan kezelhetjük. Szintén gyakran szeretnénk tudni, hogy mi okozhatja az adott egészségügyi problémát, ilyenkor az etiológiára vagyunk kíváncsiak. A megfelelő kezelés érdekében fontos pontosan meghatározni magát a betegséget, vagyis a diagnózist. Mivel a legtöbb mérési módszer nem teljesen pontos, a rendelkezésre álló diagnosztikus tesztek pontosságának kérdése is felmerülhet. A terápia fontos mutatója és egyben a betegek számára is központi kérdés, hogy mire számíthatunk a beavatkozás (vagy éppen annak hiánya/elmaradása) következtében. Ilyen prognózisra vonatkozó kérdések például a panaszok enyhülése, az állapot javulása/rosszabbodása, vagy a mellékhatások megjelenése. Szintén fontos lehet tudni, hogy mi az adott egészségügyi probléma prevalenciája (egy jelenség összes létező esete egy meghatározott időpontban, függetlenül attól, hogy az mióta áll fenn), illetve incidenciája (új esetek előfordulása egy meghatározott időtartam alatt), tehát mi az előfordulás gyakorisága egy populáción belül.

Kérdés típusa	Kérdés	Vizsgálat típusa
Diagnózis	Az illetőnél valóban fennáll-e a probléma?	keresztmetszeti vizsgálatok
Etiológia	Mi a kiváltó ok?	kohorsz, eset-kontroll, RCT
Gyakoriság	Milyen gyakori ez a probléma?	kohorsz, keresztmetszeti vizsgálatok
Terápia	Milyen terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre?	randomizált kontroll vizsgálatok (randomized controlled trials, RCT)
Prognózis	Kinél/mikor alakul majd ki az adott állapot?	kohorsz vizsgálatok

1. táblázat Klinikai kérdések típusai és az azokat legjobban megválaszolók vizsgálat típusok

Miután eldöntöttük, hogy milyen típusú kérdéssel állunk szemben, fel kell építenünk egy jól strukturált, négy részből álló kérdést. Gyógyszerészként leggyakrabban gyógyszerterápiával kapcsolatos kérdésekkel találkozunk. Ezen kérdések meghatározó elemei a következők: populáció, intervenció (a beavatkozás, melynek hatását értékeljük), kontroll csoport és kimenet (a vizsgált változó). Az első betűkből képzett betűszó, a PIKK segíti a módszertan elsajátítását. Törekednünk kell arra, hogy valamennyit pontosan meghatározzuk, definiáljuk. Először is a klinikai problémában érintett betegpopulációt kell körülírni. Intervenciónak tekintünk például egy gyógyszeres kezelést, műtéti beavatkozást, vagy akár a diétát. Ez a beavatkozás érinthet egy konkrét személyt, de vonatkozhat egy nagyobb populációra is. A kontroll csoportba sorolhatóak azon személyek, akik valamilyen alternatív kezelésben, vagy éppen semmilyen beavatkozásban nem részesülnek (esetleg placebo), tehát velük hasonlítjuk össze a kérdéses intervenció eredményét. Kiemelkedően fontos annak a meghatározása, hogy a beavatkozás hatását milyen változóval követjük/mérjük. Ezért kell alaposan

átgondolni a kimenetet, vagyis a hatásmutatót. Mindezeket egy rövid példával szemléltetjük a 2. táblázatban.

Minta eset: Középkorú európai úr rendszeresen utazik a tengeren túlra repülővel. Az utóbbi néhány repülőútja során érezte, hogy megdagadt mindkét lába. Mivel az interneten olvasta, hogy ilyenkor kialakulhat mélyvénás trombózis, most a tanácsunkat kéri a rugalmas harisnyák alkalmazhatóságáról ilyen esetben.		
<i>Részkérdés</i>	<i>Kulcsszavak magyarul</i>	<i>Kulcsszavak angolul</i>
Populáció	hosszú repülőutazásban résztvevők	„passengers on long-haul flights”
Intervenció	rugalmas harisnyák viselete	„elastic stockings”
Kontroll	nem hord rugalmas harisnyát	„no elastic stockings”
Kimenet	mélyvénás trombózis kialakulása	„development of deep vein thrombosis”

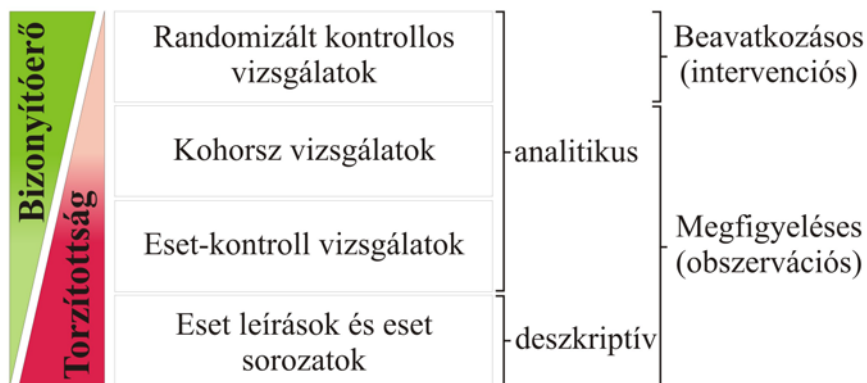
2. táblázat: Négyrészes PIKK kérdés megfogalmazása (kérdés megfogalmazását segítő táblázat és példa)

Természetesen ezen gondolati fonal követése nem újdonság sokunk számára, hiszen a józan ész is ezt diktálja, viszont a 2. táblázat alkalmazása a mindennapi gyakorlatban segít, hogy minél gyorsabban és hatékonyabban tudjuk megfogalmazni kérdésünket, ami gyakorlatilag az EBP első lépése. Ebből adódik, hogy amennyiben nem megfelelően végezzük ezt, a helytálló válasz megtalálását veszélyeztethetjük. Mivel a későbbiekben bemutatásra kerülő bizonyítékokon alapuló orvoslás (Evidence Based Medicine, EBM) adatbázisok és azok keresőprogramjai angol nyelvűek, így szükségeszerű a kulcsszavak angolra fordítása is.

Azt követően, hogy már megfogalmazta az információkereső a négyrészes PIKK (PICO) kérdést és megtalálta a megfelelő kulcsszavakat, fel kell kutatni a tudomány jelenlegi állásának megfelelő legmagasabb szintű bizonyítékokat. Tehát azokat a különböző bizonyító erejű publikációkat, amelyekre hagyatkozva meghozható egy felelősségteljes terápiás döntés. A széles körben használt angol „evidence” kifejezésnek nincs pontos magyar megfelelője, legközelebbi jelentése a „bizonyíték”, amely a vizsgálati eredményeket és azok összegzését jelenti. Ezek bizonyítóereje változó, az alapul szolgáló vizsgálatok felépítése, kivitelezése, adatelemzési módszertana és minősége szerint. Ezért is érdemes röviden meggondolni, hogy milyen típusú vizsgálatokat publikálnak és mekkora ezek bizonyítóereje?

Már a korábbi fejezetek (lásd 2.1) során jeleztük, hogy különböző klinikai kérdéstípusokra különböző típusú vizsgálatok adják a megfelelő választ. Általánosságban elmondható, hogy a bizonyító erőt csökkentik a hibák (error), torzító- (bias) és zavaró hatások (confounder), melynek lehetőségeire a klinikai vizsgálatok megtervezésének és kivitelezésének kapcsán, valamint az EBM későbbi lépéseinek tárgyalása során térünk ki. A bizonyítékok erőssége elsősorban a háttérüket képző

különböző szintű megfigyelésektől függ. Amint a korábbi fejezetekben bemutatásra került, a vizsgálatokat csoportosíthatjuk aszerint, hogy a vizsgáló passzívan kívülállóként elemzi a betegeket ért behatások közötti összefüggéseket (megfigyeléses vizsgálatok), vagy éppen aktív módon részt vesz a behatások (pl.: gyógyszeres terápia) előidézésében (beavatkozási vizsgálatok). Csoportosító tényező lehet az is, hogy a vizsgált személyekhez hozzárendelnek-e kontroll csoportot (analitikus vizsgálatok), vagy nem (deskriptív vizsgálatok). A vizsgálati elrendezések hierarchiáját szemlélteti a **2. ábra**.



2. ábra: Klinikai vizsgálati elrendezések bizonyítóerejének hierarchiája

A tankönyv korábbi fejezeteibentárgyalásra került már a bizonyítékok hierarchiája, így most csupán utalunk az ott bemutatott „bizonyítékok piramisára”, amelynek alján a szakértői vélemények és esetismertetések állnak, míg a csúcán a randomizált kontroll vizsgálatok összefoglalói találhatóak (lásd 2.1.2 és 4.1). Ezek már nem csupán egy vizsgálat (elsődleges információforrások) eredményeit tartalmazzák, hanem számos hasonló vizsgálatét is, így még nagyobb betegpopuláció kerül a látóterükbe, és ezért reprezentatívabb az eredmény. Ezek, a szakértők által összeállított metaanalízisek és szisztematikus összefoglalók (tehát különböző másodlagos információforrások) számítanak a legkevésbé torzított információforrásnak és így a legmagasabb szintű bizonyítékoknak.

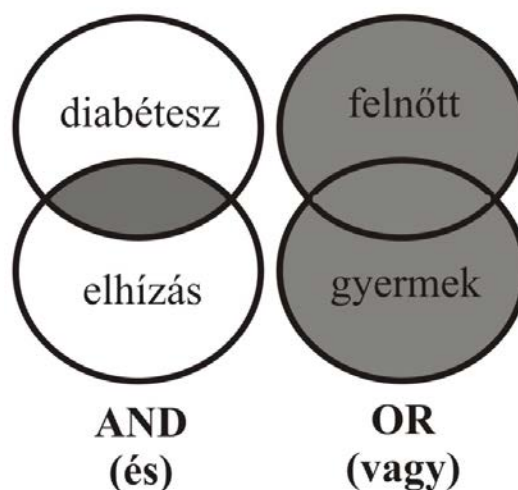
Mindezek tisztázására azért volt most szükség, hogy tudjuk, mit is érdemes keresni a következőkben bemutatásra kerülő adatbázisokban. Gyakorlatilag már a keresés és adatgyűjtés folyamata során el kell, hogy végezzünk egy előzetes szelektálást, hiszen napjainkban már a gond nem az, hogy túl kevés információ (források keresésének nehézsége), hanem sokkal inkább ennek az ellenkezője (megfelelő források kiválasztásának nehézsége). A cél egyértelműen az, hogy minél magasabb szintű bizonyítékokat gyűjtsünk össze az általunk megfogalmazott kérdésre, és csak abban az esetben foglalkozzunk a kisebb bizonyító erejű tanulmányokkal, ha szisztematikus összefoglalók/metaanalízisek, vagy randomizált kontroll vizsgálati eredmények nem állnak rendelkezésre. Erre utal többek között Sackett definíciója, mikor azt írja, hogy az EBM „a legújabb, legjobb adatok tudatos, nyílt és kritikus alkalmazása a konkrét klinikai helyzetben, a mindennapi orvosi gyakorlatban.” A bizonyítékok megbízhatóságát szemlélteti az imént felvázolt piramis, amely szintjeinek megfelelő

fokozatokat számokkal és betűkkel is jelezhetik, így például a legmagasabb szintű bizonyítékokat: „1++” vagy „1A”; míg a piramis legalsó szintjén találhatóakat: „4” vagy jelölik, lásd a korábbi fejezetekben is.

8.2 Az internetes Evidence Based Medicine adatbázisok általános alkalmazásáról

Jóllehet valamennyi bemutatásra kerülő EBM adatbázis megjelenése némiképpen eltérő, mégis vannak olyan alapvető hasonlóságok, melyek következtében aki már az egyiket sikeresen alkalmazta, annak a többivel sem lesz gondja. Az adatbázisok többsége angol nyelvű, ezért használatukhoz elengedhetetlen bizonyos szintű angol nyelvtudás. Feltételezhető, hogy a gyakorló egészségügyi dolgozók többsége rendelkezik a szakmája végzéséhez és megfelelő önképzéséhez szükséges angol nyelvismerettel.

Megfigyelhető, hogy minden oldalon megtalálható egy kereső mező, ahova beírhatóak a keresőszavak. Ide angolul, vagy latinul írhatjuk be a keresett betegség nevét, vagy például a kérdéses hatóanyag nemzetközileg elfogadott nevét. A kereséshez legjobb, ha a korábbi fejezetek során tárgyalt első EBM lépésben részletezett módon megfogalmazott négyrészes kérdésből kiválasztott néhány kulcsszót használjuk. Több kifejezés esetén az „AND” (és), kötőszavak segítségével tudunk azon cikkekre keresni, amelyekben mindkét szó egyszerre megtalálható, illetve az „OR” (vagy) szócskával azokra, amelyekben legalább az egyik szerepel. A kérdés részeit ún. Venn diagramon ábrázolja a **3. ábra**, ahol látható, hogy az „AND” segítségével csak a diabéteszes és egyben túlsúlyos egyénekre vonatkozó információkat kapjuk, míg az „OR” alkalmazásával mind a gyermekek, mind a felnőttek eredményei is bekerülnek a találati listába. További lehetőség a „*” (csillag) beillesztése, amely különböző végződésű szavak együttes keresésére alkalmas. Ha például a gyermeknél, illetve gyermekkorban alkalmazott szerekre keresünk, akkor a „child*” alkalmazásával gyakorlatilag egyszerre keresünk a „child, children, childs, childhood” szavakra. Ez nagy segítség és hatékonyságnövelő eszköz lehet számunkra.



3. ábra: Keresés eredményének szűkítése, illetve bővítése a kulcsszavak kombinálásával

A kulcsszavak bevitelét követően általában a „search” (keress), illetve „go” (mehet) jelre kattintva pár másodpercen belül megjelennek a találatok. Amennyiben jó keresőszavakat használtunk, releváns cikkek és összefoglalók listája jelenik meg előttünk. Arra kell törekedünk, hogy a találatok száma ne legyen túl sok, hiszen ilyen esetben a cikkek/összefoglalók címének és kivonatának (abstract) elolvasása is igen sok időt vehet igénybe. Amennyiben sok találatot kapunk, szűkítenünk kell a keresést újabb és/vagy még specifikusabb kulcsszavakkal. Előfordulhat az is, hogy csak egy-két nem megfelelő cikk jelenik meg, vagy esetleg egyáltalán nincs is találatunk. Ez nem feltétlenül azt jelenti, hogy nem található az orvosi szakirodalomban, vagy az aktuális EBM adatbázisban kapcsolódó információ. Alacsony számú, vagy nem kellően releváns találati lista tartalom indikátora lehet az alábbi problémáknak:

- (a) nem a megfelelő keresőszavakat használtuk,
- (b) túl specifikus a keresés és/vagy túl sok keresőszót írtunk be,
- (c) helyesírási hiba miatt nem ismeri fel a szót a program, stb.

8.3 Internetes EBM adatbázisok részletes ismertetése

8.3.1 Hogyan használjam a *The Cochrane Library*-t?

The Cochrane Collaboration egy független, nemzetközi non-profit szervezet, amelynek több mint 28.000 munkatársa dolgozik világszerte 100 országban azon, hogy naprakész és pontos információt szolgáltatson az egészségügyi szakemberek számára. Szisztematikus összefoglaló közleményeit (részletes bemutatásukat a vonatkozó fejezetben ismertettük), a Cochrane review-kat honlapján a *The Cochrane Library*-ban teszi közzé (lásd 5). Egyes intézmények, illetve az előfizetők a honlap teljes tartalmához hozzáférnek, azonban szerencsére a döntéshozatal támogatásához szükséges legfontosabb információk a tömör összefoglalókban bárki számára ingyenesen elérhetőek. Több mint 4000 összefoglaló található az orvoslás valamennyi területéről, és ami igen fontos, hogy ezeket rendszeresen frissítik és újraértékelik.

Érdemes először a *The Cochrane Library*-ben kezdeni a keresést, mivel az itt található összefoglalók igen magas színvonalúak és könnyen kezelhető az oldal. További előnye, hogy az összefoglalók (Cochrane review) kivonata (abstract) ingyenesen elérhető, jól átlátható és tartalmaz egy egyszerűen és világosan megfogalmazott összegzést is (plain language summary), amely akár még a laikusok által is jól értelmezhető, ez némiképpen segíti az angolul kevésbé járatos olvasót is a megértésben.

Elérési URL: <http://www.thecochranelibrary.com>

A következő három ábrán szemléltetjük a keresés három alapvető lépését, ami nem csupán a *The Cochrane Library* adatbázis esetében használható, hanem valamennyi kereső esetében, hiszen azok is azonos vagy hasonló logika alapján épülnek fel. Először a négyrészes kérdésünk kulcsszavai közül írjuk be a keresőmezőbe azt, ami a lehető legspecifikusabban jellemzi a problémát (**4. ábra**). Természetesen egy kifejezés ritkán elegendő, hiszen például a 2. táblázatban bemutatott esetről (hosszú repülőút és a mélyvénás trombózis kialakulása) túl tág lenne a szűrés. A „thrombosis” kifejezésre keresve 88 Cochrane review, 167 egyéb összefoglalót (other review) és 5180 klinikai vizsgálatot talál a rendszer. Két, illetve három kifejezés alkalmazásával már jelentősen leszűkíthetjük a találatok számát.



4. ábra: Kulcsszavak beírása a keresőmezőbe

A találati felület (5. ábra) legfelső sorában láthatjuk az elérhető Cochrane review-k számát, ezenkívül a letölthető egyéb összefoglalókat és klinikai vizsgálatokat (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*) is. A példánk esetében a kulcsszavakkal sikerült egy találatra szűkíteni a találati listát, amelynek általában az elején találhatóak a leginkább releváns és legfrissebb cikkek és összefoglalók, majd lejjebb a régebbiek. A megjelenített összefoglaló címét kell először alaposan megvizsgálni: Valóban arra (vagy legalább hasonló) kérdésre keresték-e a választ a közlemény írói, mint mi? Amennyiben nem, haladjunk tovább lefele a listán, de mindig figyeljünk arra, hogy a lehető legfrissebb információforrást keressük.



5. ábra: Keresés eredményét mutató találati lista

Amikor megtaláltuk a legmegfelelőbb címet, az összefoglaló megjelenítéséhez kattintsunk az egérrel a címre (6. ábra), ezt követően jelenik majd meg az összefoglaló. A The Cochrane Library-ban található szisztematikus összefoglalók röviden bemutatják a problémakör háttérét, az összefoglaló célját, a keresési stratégiát, a vizsgálatok szelekciós kritériumait, a legfontosabb eredményeket (main results) és a szerzők

konklúzióit (authors' conclusions). Közleményünk elején feltett, a repülőút során kialakuló mélyvénás trombózis rugalmas harisnyával történő megelőzhetőségére vonatkozó kérdésünkre tehát találtunk magas szintű bizonyítékot, amelyet az 3. táblázat mutatunk be.



6. ábra: Összefoglaló kivonatának megjelenítése és letöltése

Előfordulhat, hogy olyan gyakorlati problémával szembesülünk, amelyről nem készült még Cochrane review (tehát az adott pillanatban nincs ilyen magas szintű és megbízható előzetesen értékelt bizonyíték), így a bizonyítékok piramisának alsóbb szintjén találunk majd csak egyéb összefoglalókat, vagy klinikai vizsgálatok leírásait. Ilyenkor az EBP harmadik lépéseként nekünk magunknak kell elvégeznünk a talált információk kritikus értékelését. Ez egy igen összetett és talán a legnagyobb szakértelmet igénylő lépés, melynek meghatározó elemeire a tankönyv különböző fejezetben már utaltunk és a következő 9. fejezet is ebben igyekszik segítséget nyújtani. Mivel a Cochrane Library mellett érdemes más adatbázisokban is tájékozódni, a továbbiakban röviden ismertetünk néhány szintén nagyon hasznos interneten elérhető EMB forrást.

A Cochrane Library-ban található magas szintű bizonyíték segítségével megválaszolhatjuk a korábban feltett kérdésünket.	
Általunk feltett kérdés	A hosszú repülőutazásban résztvevők számára a rugalmas harisnyák viselete segít-e megelőzni a mélyvénás trombózis kialakulását?
Cochrane review címe	„Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers”
Cochrane review célja	A rugalmas harisnyák viseletének értékelése legalább négy órás repülőúton résztvevő személyek esetében.
Publikáció éve	2010
Cochrane review alapjául szolgáló vizsgálatok adatai	9 klinikai vizsgálat összesen 2821 személy
Eredmény	esélyhányados (odds ratio, OR) 0.10, 0.04 - 0.25 (95% konfidencia intervallum), $p < 0.00001$
Megállapítás	A rugalmas harisnyák viselete jelentős mértékben csökkentette a tünetmentes mélyvénás trombózisok kialakulásának valószínűségét a repülőutazás során.

3. táblázat: A Cochrane elemzés és annak eredményei

8.3.2 Hogyan használjam a PubMed-et?

A sokunk számára már régebb óta ismert PubMed is alkalmas lehet bizonyítékok keresésére akkor ha, annak „Clinical Queries” felületét alkalmazzuk (a fenti honlap közepén található linken keresztül), amely egy előre meghatározott keresési algoritmus alapján szűri meg a Medline adatbázisát. Ezáltal magasabb szintű információkat találhatunk, mint a Medline elsődleges keresőjében. Két felületét használhatjuk: (a) klinikai vizsgálatok keresése klinikai kérdéstípus szerint (terápia, diagnózis, stb.); (b) szisztematikus összefoglalók keresése.

A „Search by Clinical Study Category” felület a klinikai kérdés típusát figyelembevéve keresi az arra leginkább megbízható tekinthető bizonyítékokat. A keresés hatókörét is meghatározhatjuk. Specifikus kereséssel csak az általunk megadott kulcsszavakra keres a rendszer, így szűkebb találati listára számíthatunk, míg az érzékeny (broad/sensitive) kereséssel már a kulcsszavakhoz kapcsolódó kifejezések találati is megjelennek.

A PubMed „Find Systematic Reviews” keresője csak összefoglalók, metaanalízisek, irányelvek és EBM források között keres. Amennyiben van az adott témában Cochrane Review, akkor azt is megjeleníti.

A PubMed esetében nem mindig hozzáférhető a cikkek teljes tartalma, így sokszor csak a rövid kivonatát olvashatjuk a keresett publikációnak. Megjegyzendő, hogy az összefoglalók tartalma értelemszerűen nem tükrözhet/vázolhat minden – sokszor számunkra fontos– részletet. Sajnos régebben az is előfordulhatott, hogy az absztraktok tartalma és az azokban olvasható megállapítások nem minden esetben álltak teljesen összhangban magával a cikkel, így önmagukban azok óvatosan kezelendők. Az absztrakt alapján nem megvalósítható a szakirodalom kellően kritikus értékelése, így az EBM döntés támogatására nem megfelelő.

Elérési URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

8.4 További ingyenesen hozzáférhető EBP források az interneten

8.4.1 *Bandolier*

A *Bandolier* egy 1994 óta havonta megjelenő folyóirat, amelyben oxfordi szakemberek által összeállított tanulmányokat közöl a bizonyítékokon alapuló orvoslás témakörében. Különböző terápiák eredményességével vagy éppen eredménytelenségével kapcsolatos bizonyítékokat publikálnak rövid, egyszerű, könnyen áttekinthető formában. Az eredmények értelmezését segítik a cikkek végén található rövid szerzői kommentárok. A folyóirat a honlapjukon ingyenesen elérhető, és kulcsszavakkal történő keresésre is alkalmas.

Elérési cím a <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier>.

8.4.2 *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

A *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* 1993-ban alakult azzal a céllal, hogy javítsák a skót egészségügyi ellátás minőségét és csökkentsék az egyes egészségügyi szolgáltatók által végzett beavatkozások módszerei és eredményei közötti különbségeket. Ezen cél megvalósítása érdekében klinikai irányelveket dolgoznak ki, melynek erőssége, hogy kizárólag kritikusan értékelt bizonyítékokra épül.

A teljes adatbázis a <http://www.sign.ac.uk> oldalon ingyenesen elérhető.

8.4.3 *National Guideline Clearinghouse*

A *National Guideline Clearinghouse (NCG)* az USA Egészségügyi Minisztériuma (U.S. Department of Health and Human Services) által fenntartott szervezet, amelynek célja, hogy az egészségügyben dolgozók számára bizonyítékokra alapozott irányelveket biztosítson. Az irányelvek összefoglalói minden esetben ingyenesen elérhetőek, de a teljes szöveghez néhány esetben korlátozott lehet a hozzáférés.

Az adatbázis a <http://www.guideline.gov> oldalon érhető el.

8.5 Előfizetést igénylő online EBM adatbázisok

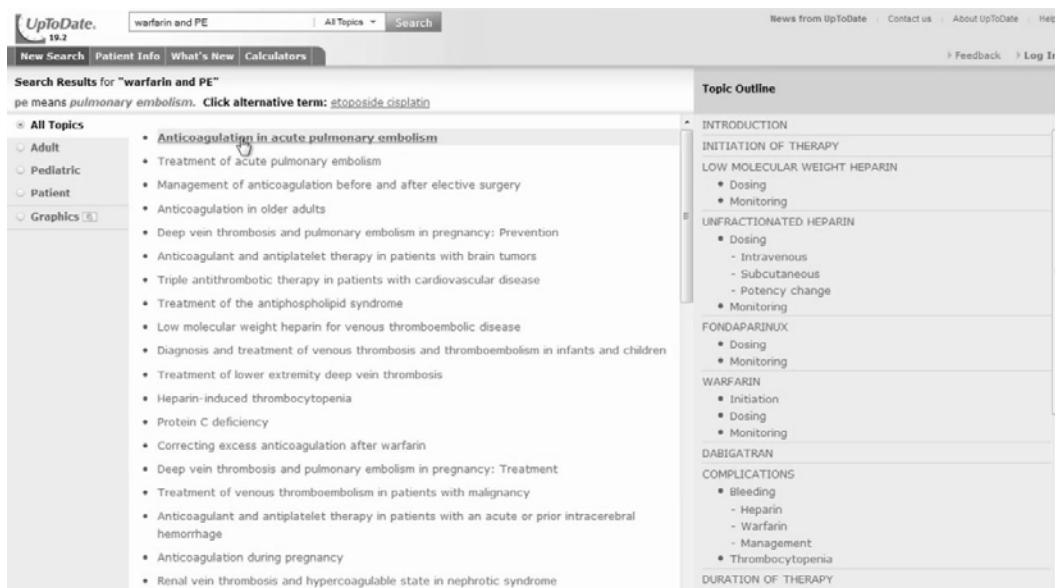
8.5.1 *EMBASE Elsevier*

Az EMBASE egy rendkívül sokoldalú, többcélú és naprakész adatbázis, amely több mint 24 millió indexelt rekordot, és több mint 7600 lektorált folyóirat közleményét tartalmazza. Az adatbázis a legfontosabb nemzetközi orvosi biológiai szakirodalom gyűjteményét öleli fel 1947-től napjainkig. A National Library of Medicine (NLM) által készített valamennyi MEDLINE rekordot tartalmazza, illetve mindezeket túl további több mint 5 millió szakirodalmi forrást.

Elérési URL: <http://www.embase.com>

8.5.2 UpToDate

Az UpToDate® egy magas színvonalú, bizonyítékokon alapuló klinikai döntéshozatalt támogató rendszer, melyet a világ számos országában használnak gyakorló orvosok és egészségügyi döntéshozók. Elsősorban a betegség melletti döntéshozatal (un. „point of care”) terápiás döntések támogatására szolgáló adatbázis, amely – egyéni előfizetést követően - mobileszközökön is elérhető az egészségügyi dolgozók számára. Az adatbázisban több ezer ajánlás, több tízezer ábra (pl. döntéstámogató kép, diagram) és a diagnózis felállítását vagy a gyógyszeres terápia elrendelését segítő tematikus kereső található.



7. ábra. Az UpToDate adatbázis keresési és találati felülete

Elérési URL: <http://www.uptodate.com>

8.6 A bizonyítékonon alapuló orvoslás egyes meghatározó folyóiratai

8.6.1 BMJ Evidence-Based Medicine (BMJ-EBM)

Az Evidence-Based Medicine-ben megjelenő összefoglalók a szigorú keresési módszertanon alapuló keresést követően megbízhatónak ítélt, nemzetközi folyóiratban megtalálható klinikai eredményeket foglalják össze. Szakértők bevonásával a legrelevánsabb publikációk alapján készülnek az összefoglalók, melyeket azok gyakorlati klinikai alkalmazhatóságára vonatkozó kommentárok követnek.

Elérési URL: <http://ebm.bmj.com>

8.6.2 Journal of Evidence-Based Medicine (JEBM)

A folyóirat a Kínai Cochrane Központ hivatalos angol nyelvű kiadványa. Célja a legújabb kutatási eredmények bemutatása és bizonyítékokon alapuló orvoslás alapú döntéshozatal, az EBM oktatásának és gyakorlati alkalmazásának előmozdítása.

Elérési URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1756-5391](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1756-5391)

9. Internetes adatbázisok alkalmazása egyedi gyógyszerterápiás problémák megoldására: az adatbázisok találati listaelemeinek rövid kritikus értékelése (Fittler András)

A kritikus értékelés igényli a legtöbb szakértelmet és odafigyelést, hiszen ennek során döntjük el, hogy elfogadjuk-e és alkalmazzuk-e a közleményben foglalt eredményeket és következtetéseket az aktuálisan megoldandó szakmai kérdés/probléma esetében.

Az EBP gyakorlatának ezen lépése is felbontható további három egyszerű, logikus és egyben igen fontos kérdésre:

(1) Mint ahogyan már az előző szakasz végén is említettük, el kell döntenünk, hogy a közlemény által feldolgozott kérdés mennyiben felel meg, milyen mértékben egyezik meg a mi négyrészes kérdésünkkel;

(2) Értékelnünk kell a klinikai vizsgálat megtervezésének és kivitelezésének minőségét, tehát azt, hogy a vizsgálok megtettek-e minden tőlük telhetőt annak érdekében, hogy az eredményeket lehetőleg ne befolyásolja semmiféle torzító hatás, vagy kiküszöbölhető hiba, és így azokat megbízhatónak tekinthessük;

(3) Végül értékelnünk kell, hogy mit is jelentenek az olvasott eredmények valójában, azaz statisztikailag szignifikáns, klinikailag jelentős-e a változás. Megjegyzendő, hogy a Cochrane szisztematikus összefoglalóinak megbízhatóságát garantálja a beválogatott tanulmányok szakértők által elvégzett magas színvonalú kiértékelése, ami általában biztosítja az eredmények megbízhatóságát. Ezért ezeknél a „*Megbízhatóak-e az eredmények?*„ kérdésre jellemzően „igen!” a válasz.

9.1 A vizsgált közlemény által feldolgozott kérdés

Először is össze kell vetnünk a talált cikkek/összefoglalók által megfogalmazott klinikai kérdéseket az általunk (az EBP első lépéseként) megszerkesztett négyrészes kérdéssel. Értékelnünk kell, hogy a tanulmány egy egyértelműen megfogalmazott, releváns kérdésre ad-e választ és kellő mértékű-e az átfedés ahhoz, hogy a talált információra alapozhassuk az EBM döntésünket. Valójában már az EBM adatbázis találati listájának olvasása közben megkezdjük ezt a lépést, hiszen a nem releváns találatokon átugrottunk és csak a legmegfelelőbbeket gyűjtöttük össze. Most még alaposabban újragondoljuk a kérdést, és annak megfelelően szelektálunk. Mindig tartsuk szem előtt, hogy célunk - többek között - a gyorsaság, így kerülnünk kell a felesleges munkát. Értékelendő tényező lehet az életkor, az adott betegpopuláció, de természetesen a betegek elvárásai, illetve az egészségügyi rendszer finansziális lehetőségei is.

9.2 Betegközpontú kimenetek és elsődleges végpontok

A klinikai vizsgálatok értelmezése és értékelése során igen fontos a vizsgálat és a beavatkozás eredményességére utaló kimeneteli változók végiggondolása. Az angol „outcome” kifejezés magyar megfelelője a „kimenet”, míg az „endpoint” jelentése „végpont”. Ezen kifejezések gyakorlatilag szinonimái egymásnak. A kimenet

praktikusan egy esemény, aminek bekövetkezését, vagy éppen ellenkezőleg a be nem következését várjuk. Megkülönböztethető ennek két fajtája: betegközpontú és betegségközpontú kimenetek. Míg az előző azon paramétereket vizsgálja, melyek a betegek számára leginkább számítanak (mortalitás, morbiditás és életminőség), addig az utóbbi egy betegség klinikai jellemzőjére (tünet, morfológiai eltérés, laboratóriumi paraméter stb.) fókuszál. Ilyen például a vércukorszint, vérnyomás, koleszterinszint, stb. Arra kell törekednünk, hogy betegközpontú kimenetekben bekövetkező változásokat tartsuk szem előtt a kezelés eredményességének megítélésakor, és csupán kiegészítő információként kezeljük például a laboreredményeket. A betegségközpontú kimenetek önmagukban értelmezve félrevezetőek lehetnek, hiszen nem tükrözik azt, hogy a beteg tovább vagy jobb életminőségben fog-e élni. Erre jó példa az antiaritmiás hatású flecainide alkalmazása szívinfarktuson átesett betegeknél az Egyesült Államokban, aminek antiaritmiás hatékonyságát 1981-ben igazolták, ugyanakkor 1991-re bebizonyosodott, hogy a kezelt betegek közt a követési periódusban a túlélés arányát csökkentette. Az elsődleges, vagy kemény végpont (pl. kardiovaszkuláris halálozás) a vizsgálatban megfigyelt, klinikailag jelentős esemény. A kezelés hatásosságára közvetve utalnak az inkább prognosztikus, vagy kisebb jelentőségű másodlagos és harmadlagos végpontok.

9.3 A vizsgálatok kivitelezésének és eredményeinek jósága

A vizsgálatok minőségének megítélése során értékelnünk kell az eredmények megbízhatóságát, mely attól is függ, hogy a vizsgálat tervezésekor, kivitelezésekor és az eredmények publikálásakor mennyire sikerült minimális szintre csökkenteni a hibákat és a torzító hatásokat (lásd **1. táblázat**).

<i>Megbízhatóságot csökkentő tényező neve</i>		<i>Tényező oka és leírása</i>	<i>Tényező kiküszöbölésének lehetősége</i>
Random error	Véletlen hiba (adatok szóródása)	A vizsgált változók mindig a valódi átlag környezetében helyezkednek el. A véletlen okozta ingadozás szélsőértékeket produkál.	A mintaszám növelésével a szélsőértékek zavaró hatása csökkenthető.
Bias	Torzítás	A vizsgáló vagy a beteg tudatos vagy tudattalan befolyásoló hatása. Eltérés a valóságtól az eredményekben és a következtetésekből.	Kontroll csoport, randomizáció és kettős vak vizsgálati technika segítségével csökkenthető.
Confounder	Zavaró hatás	Olyan egyéb tényező, ami az általunk vizsgált beavatkozáson túl befolyásolhatja az eredményt. Pl. társadalmi helyzet, családi állapot, gyógyszerelés.	Hasonló vizsgálati csoportok kialakításával csökkenthető.

1. táblázat: A klinikai vizsgálatok eredményeinek megbízhatóságát csökkentő tényezők.

Annak érdekében, hogy számba vehessük valamennyi lehetséges megbízhatóságot csökkentő tényezőt, gyakorlatilag a vizsgálat számos elemét tanulmányoznunk kell. Így tehát fontos feltétel, hogy megfelelő legyen (i.) a betegek beválogatása a vizsgálatba, (ii.) a résztvevők besorolása a vizsgálati csoportokba, (iii.) a betegcsoportok kezelése a vizsgálat teljes ideje alatt és (iv.) az eredmények kiértékelése.

Beteg beválogatás és toborzás – reprezentativitás

Jól reprezentálják a célpopulációt a vizsgálatban résztvevő betegek? Igen fontos kérdés, hiszen akkor lesznek alkalmazhatóak egy vizsgálat következtetései, ha a mindennapi életben előforduló betegek hasonlóak a vizsgálatban szereplőkkel. Ez azáltal érhető el, ha például a klinikára érkező betegek egymást követően kerülnek beválogatásra és csupán a releváns, fontos kizárási kritériumokat alkalmazzák. A betegszám növelésével, a minta reprezentativitása is nő.

Besorolás (allokáció) az egyes vizsgálati csoportokba – randomizáció

Jól összehasonlítható-e a két vizsgálati csoport? Alapvető jelentőségű, hogy a betegek csoportjai jól összemérhetőek legyenek és lehetőleg minden szempontból

hasonló tulajdonságokkal rendelkezzenek, kivéve természetesen a vizsgált beavatkozást/terápiát. A vizsgálati csoportok azonosságának igazolására a legtöbb közleményben szerepel a csoportok demográfiai adatait és fontosabb paramétereit (betegség súlyosságát, egyéb rizikótényezőket, pl. a dohányzó betegek számát) is bemutató táblázat. Annak érdekében, hogy a vizsgálati csoport és a kontroll csoport közötti kiindulási különbségek a lehető legkisebbek legyenek, a beválogatás véletlenszerűen kell, hogy történjen (randomizált vizsgálat). Nagyon lényeges az alkalmazott randomizációs eljárás. Nem elfogadható az, ha a bevonás előtt előre tudható, hogy ki melyik csoportba kerül (pl. születési dátum szerinti csoportosítás), mert így manipulálható lenne a beválogatás menete, ezáltal pedig az eredmények torzulnának. Elemzések kimutatták, hogy a vizsgáló által befolyásolható/ismert randomizáció esetén a vizsgálatok átlagosan 40%-kal túlértékelnek a valóságos eredményhez képest. A torzító hatások további csökkentésére alkalmazható a vak vizsgálati technika: Legjobb, ha a vizsgálat kiértékelésének végéig mind az orvosok, mind a betegek számára ismeretlen, hogy ki melyik csoportba tartozik (kettős vak vizsgálat).

Betegcsoportok kezelése a vizsgálat ideje alatt - betegek követése

A vizsgálati csoportok egymáshoz viszonyított összetétele változatlan maradt-e a vizsgálat teljes ideje alatt? A hibák és torzító tényezők elkerülése érdekében a kezelt és a kontroll csoportba tartozó személyeket teljesen azonos módon kell vizsgálni mindvégig. Nem szabad előfordulnia, hogy az egyes betegek vizsgálata különböző legyen (pl. eltérő gyakoriság, módszerek, műszerek, értékelési technika stb.). Minden erőfeszítés ellenére elkerülhetetlen, hogy egyes személyek ki ne essenek (drop out) a vizsgálatból, vagy folyamatos követésük (follow up) ne szakadjon meg. Ebből fakadóan a kezdetben gondosan összeállított és egymáshoz hasonlóknak tekinthető csoportok között olyan eltérések is jelentkezhetnek, amelyek már a végső kiértékelést is befolyásolhatják. Ezért fontos eleme a protokollnak (benne a statisztikai tervnek) a kiesett betegek, illetve a hiányzó adatok feldolgozásának rögzítése. Szintén fontos a betegek megfelelő ideig tartó követése.

Eredmények kiértékelése – vak vizsgálati technika és objektív kimenetek

Objektív kimeneteket/végpontokat értékelték-e ki és valóban vak vizsgálati technikát alkalmaztak-e? A kiértékelésnél hibátényező lehet, ha nem megfelelő vagy standard módszerrel végzik azt. Talán még ezeknél is nagyobb jelentőséggel bír a torzítás (measurement bias), amely a vizsgáló vagy a beteg tudatos vagy tudattalan befolyásoló hatása. A vak és kettős vak vizsgálati elrendezéssel garantálható, hogy az egyének elvárásai és hozzáállása miatt a vizsgált hatáson kívüli egyéb tényezőket ne mérjük. Természetesen abban az esetben is sokkal kisebb a valószínűsége a torzításnak, amikor objektív változókat/kimeneteket (pl. testsúly, halálozás, laborértékek) vizsgálunk és jóval nagyobb, amikor szubjektív kimeneteket kell meghatározni (pl. fájdalom gyakorisága/intenzitása, a közérzet értékelése stb.). Magának a placebo hatásnak is lehet torzító szerepe, hiszen úgy a vizsgálati, mint a kontroll készítménnyel szemben vannak elvárásai az embereknek. Emiatt fontos, hogy küllemre, színre, szagra, ízre, stb. megkülönböztethetetlen készítményeket alkalmazzanak, amelyek csak magában a hatóanyagban különböznek.

10. Gyakorlati klinikai kérdésre adott mintaelemzés: A BAO elveken nyugvó Cochrane elemzés bemutatása a közönséges meghűlés antibiotikum-terápia példáján (Botz Lajos)

Az általános orvosi gyakorlat mindennapi feladatai közé tartozik a közönséges meghűlés kezelése. A tünetei az orrfolyás, orrdugulás, torok-kaparás, tüszögés, köhögés, gyengeség, rossz közérzet, hőemelkedés, esetleg láz, fejfájás, szem és szemkörüli égő érzés. Kórokozói mindig vírusok (rhino-, parainfluenza-, corona-, adeno-, coxsackie-vírusok). Differenciál diagnózisában fontos a mononucleosis infectiosa kezdeti stádiumának és a bakteriális fertőzésnek a kizárása. Általános tapasztalat, hogy antibiotikumokat alkalmaznak a kezelésére, annak ellenére, hogy ennek előnyei megkérdőjeleztöek, illetve nem ismertek. Jóllehet szakmailag többnyire jól ismert, hogy vírusok váltják ki, a betegek többsége mégis kap antibiotikumot. Az ún. "Új-Zéland" tanulmányban 17 általános orvosi praxis egy év alatti több mint 100 ezer ellátási esetét tanulmányozva kimutatták, hogy a betegek 78 %-a kapott antibiotikumot, sőt egyharmaduknál ez drága széles-spektrumú antibiotikumot jelentett. Hasonló adatok ismertek más országokban és hazánkban is. Így aligha meglepő, hogy az antibiotikumokat tekintik a leggyakrabban alkalmazott "ál-placebo" készítményeknek. Ál- vagy pseudo-placebo készítménynek minősül egy aktív hatóanyagú gyógyszer, amit teljesen indokolatlanul, vagy egészen más terápiás indikációban alkalmaznak.

Annak ellenére ezt követi a rutin terápiás gyakorlat, hogy nem ismert egyetlen olyan összefoglaló tanulmány sem, amely a "közönséges" felső légúti fertőzés (FLF) esetén az antibiotikumok alkalmazásának "hasznát" igazolta volna. Jóllehet a kezdeti tünetek alapján elkülönítése más hasonló FLF-től valóban nem könnyű, gyakran csak retrospektív a terápia után lehetséges. Az is közismert, hogy gyakran maguk a betegek "követelik" az antibiotikum felírását. Az antibiotikum rendelésének igazolására többnyire azt szokták felhozni, hogy az rövidíti a betegséget, megakadályozza a betegség terjedését, csökkent a relapszusokat és segít a komplikációk kivédésében. Mivel a FLF rendkívül gyakori, mindennapos probléma, szükséges az antibiotikumok hatékonyságának egzakt meghatározása, ill. amennyiben hatástalan akkor annak meggyőző igazolása. Az antibiotikumok felesleges és költséges felhasználása ugyanis nemcsak a betegbiztosítók és betegek számára felesleges kiadás, hanem mellékhatásaik révén növelhetik a morbiditást, valamint segítik a rezisztens kórokozók kialakulását és terjedését.

A bizonyítékokon alapuló orvoslás ismeretanyagának felhasználásával igyekszünk erre a gyakorlati problémára, kérdésre az alábbi Cochrane minta-elemzéssel választ kapni. Mint az eddigi fejezetekből is láthattuk az utóbbi években a "gyógyszerügy" egyik fontos eszköze kezd válni az ún. evidencián vagy bizonyítékon alapuló orvoslás (lásd 3, 4 és 6 fejezetek). Azaz a rendelkezésre álló legjobb bizonyítékokat kell felhasználni és nem szabadna pusztán csak véleményekre, szokásokra hagyatkozni. Az általános szakmai közvélekedés ("közönséges meghűlésre is inkább adjunk antibiotikumot"), valamint a többnyire szintén közismert szakmai vélekedés ("semmi előnyét nem tudták kimutatni") fölébe tud kerekedni, és képes irányítani a felíró orvos tollát. "Antibiotikumot adni jó, mert olyan megnyugtató", fejezte ki rendkívül találóan Ludwig Endre infektológus professzor, ugyanis különösebben nagy bajt nem okoznak,

mellékhatásaik kevésbé látványosak, illetve súlyosak; az időben és térben “távoli” rezisztencia pedig az egyén szintjén kevésbé releváns.

Nézzük ezek után a konkrétan felvetett problémánkat. Milyen választ is lehet ezen alapon adni arra a “banális” kérdésre, vajon van-e hatékonysága, ill. előnye a közönséges meghűlés antibiotikummal történő kezelésének? A továbbiakban bemutatott példa alapvetően Bruce Arroll és Tim Kenealy: *"Antibiotics for the common cold"* c. elemzésén alapul (The Cochrane Library, Issue 4, 2002., Oxford). A felvetett gyakorlati probléma további ismeretei azonban ezt követően csak lassan bővültek. Ennek tudható be, hogy az elemzés aktualizálásra csak 2013-ban kerülhetett sor, amikor a korábbi tanulmány szerzőpárosa Kenealy és Arroll közölte az újabb tanulmányt *"Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis"* címmel (Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 6, 2013.).

A kérdés tárgyalása során a továbbiakban a már elsajátított Cochrane elemzés menetét követjük.

10.1 Célkitűzés (objectives)

Mint az már jól ismert, a célkitűzés egyértelmű és tömör meghatározása a szisztematikus áttekintés céljának, annak érdekében, hogy valóban a kérdés lényegét kifejező problémafelvetés legyen. Fontos továbbá, hogy lehetőség szerint majd legmagasabb szintű, ún. “I. osztályú” ajánlást lehessen elérni. Az **ajánlás erősségét** ugyanis szintén lehet kategorizálni, annak megfelelően, hogy a beavatkozás (pl. gyógyszerterápia) hasznosságának és hatásosságának meggyőző ereje milyen. Ennek megfelelően az alábbi **ajánlási kategóriákról** beszélhetünk: *I. osztályú*: bizonyíték vagy általános egyetértés van; *II. osztályú*: ellentmondó bizonyítékok vagy vélemények vannak; *III. osztályú*: bizonyíték vagy általánosan elfogadott egyetértés van abban, hogy a beavatkozás nem hasznos vagy nem hatásos, sőt esetenként akár káros. A probléma lényegi felvetése két tömör pontban foglalható össze:

1. Az akut felsőlégúti fertőzések kezelésében az antibiotikumok hatékonyságának meghatározása, placebo kontrollal összehasonlító vizsgálatok alapján.
2. Az antibiotikum kezelésével összefüggő szignifikáns mellékhatások meghatározása.

10.2 Az elemzés kritérium feltételeinek meghatározása

10.2.1 Elemzett tanulmányokra vonatkozóan

Az értékelés pontos feltételeinek és azok súlyozásának meghatározása **előzetesen** történik. Nagyon fontos, hogy ezek **egyértelműen kijelöljék az elemzés módszertanát**, egy-egy **értékelési szempont súlyát** és az **értékelő mozgásterét**. Minden olyan tanulmányt figyelembe vétele ajánlott, ahol diagnózisként felsőlégúti fertőzés szerepelt és ahol randomizációval képeztek két csoportot. Kizárták azonban azokat, amelyeknél:

1. valamilyen más – esetleg a vizsgált tünetek javulását kiváltó – gyógyszert is adtak a kezelteknek (pl. aszpirin), továbbá ha két antibiotikumot vagy az antibiotikum kezelést más hatóanyaggal szemben hasonlítottak össze;
2. profilaktikusan adtak antibiotikumot;

3. a torok-kenetek több mint 5 %-a pozitív béta-hemolitikus streptococcus fertőzést mutatott;
4. randomizációs eljárás hiányosságot vagy érdekltséget mutatott;
5. a betegek anamnézisében korábbi súlyos betegség szerepelt;
6. a betegek diagnózis jelölésében (Internal Classification of Health Problems in Primary Care: ICHPPC) bronchitis szerepelt; a betegeknek purulens köpetük vagy purulens orrfolyásuk volt (kivéve a nem bakteriális eredetű purulens rhinitist);
7. a betegek tünetei már több mint 6 napja fennálltak a vizsgálatba történő felvételkor.

A levonható következtetés, ill. annak **bizonyítóereje** szempontjából fontos, hogy minél validabb (“*valószerűbb, helytállóbb*”) vizsgálataink legyenek. A tanulmányok rendkívül alapos, részletekre is kiterjedő áttekintése azért fontos, mivel a **vizsgálatok minősége** (felépítése, kivitelezése, adatelemzése), valamint a rögzített standardoknak történő megfelelése határozza meg a levonható eredmények értékét, bizonyító erejét.

Annak biztosítása érdekében, hogy a tanulmányok – összességében az egészségügyi beavatkozások – összevethetők legyenek vezették be a vizsgálatok tervezésének, lebonyolításának standardizálását. Az **ICH** (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) által rögzített módszertani útmutatók, köztük is elsősorban a klinikai vizsgálatok helyes gyakorlatát rögzítő ún. **GCP** (Good Clinical Practice) **jelentenek ma garanciát** arra, hogy a vizsgálatok a tervezésen, lebonyolításon és statisztikai feldolgozáson túlmenően etikai, szervezési és dokumentációs szempontból is összemérhetők.

10.2.2 Résztevőkre vonatkozóan

Életkortól függetlenül minden olyan beteganyagon megfigyelt tanulmányt figyelembe vettek, amelyeknél a betegek a belépési kritériumoknak megfeleltek. A **pontos diagnózis** rögzítése is itt történik, amennyiben lehetséges, akkor az azonos besorolást eredményező ICHPP meghatározás alapján. A közönséges meghűlés vagy felső légúti fertőzés diagnózisának meghatározás ennek megfelelően: olyan megbetegedés amelyet egyértelműen jellemez a orr vagy pharyngealis nyálkahártyák gyulladása és bizonyosan nincsenek más specifikus légúti fertőzésre utaló tünetek (pl. streptococcus eredetű tonsillitis, laryngitis, bronchitis, pneumonia, asztma, szénanátha).

10.2.3 Kezeléssel kapcsolatban

Minden placebo kontrolllos randomizált tanulmányt figyelembevételre került. Azokat a vizsgálatokat, ahol a betegek a vizsgálat közben felsőlégúti fertőzésükkel összefüggően más gyógyszert is kaptak csak akkor vették figyelembe, amennyiben az mindkét csoportnál hasonlóképpen történt.

10.2.4 Kimenet mérése tekintetében

Ahhoz, hogy egy klinikai problémafelvetést megválaszolhassuk, valamilyen paramétert mérni kell vagy valamilyen eseményt kell rögzíteni. Ezek a paraméterek valójában a beavatkozás kimenetelének megítélési szempontjai (lásd 2.2 fejezet).

Statisztikai terminológiában szokták ezeket **célváltozónak** vagy **hatásmutatónak** is nevezni. A BAO terminológiája azonban csaknem kizárólagosan angol eredetű. Ezért ezen a területen elsősorban a **végpontok (endpoints)** használata terjedt el. A betegség klinikailag jelentős eseményeit **kemény végpontnak**, míg a “csupán” prognosztikus, kisebb jelentőségű célváltozót **pótvégpontnak** nevezik. Példánkban kemény végpont lehetne a szövődmények kialakulása, míg pótvégpont az orrfolyás időtartama, vagy a köhögés gyakorisága. A konkrét példánkban az elemzés szempontjából elfogadták az értékelők, ha a megfigyelési időszakot követően a kimenet vagy végpont meghatározása a nasopharyngealis gyulladás miatt fennálló tünetek megszüntetésére, vagy az egészségi állapot minőségének osztályozására és a mellékhatásokra terjedt ki.

10.3 Kutatási stratégia a tanulmányok meghatározására

Az előzetesen lefektetett kritériumoknak megfelelő tanulmányok felkutatása nagy nemzetközi adatbázisok alapján történt, rendszerint széles idő intervallumot felölelően, a keresés stádiumában még nyelvi korlátozások nélkül is. Így például ebben az esetben az alábbiak alapján történt a szakirodalom áttekintése: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Clinical Trials Register (CCTR), Cochrane Central Database, Family Medicine Database.

10.4 Értékelési metodika

A klinikai vizsgálatokat bemutató tanulmányokat egy előre rögzített értékskála segítségével pontozták, a Cochrane Handbook alapján. Kizárták azokat a közleményeket, amelyek nem voltak kielégítőek. Az értékelés (pontozás) rögzítése alcsoportok szerint egy háromfokozatú szinteknek (1-3 pont) történő megfeleltetéssel történik:

- **szelekcióra** (a randomizáció megítélése),
- **társbeavatkozásokra** (azok pontos vagy hiányos rögzítése),
- **lemorzsolódásra** (annak mértékének –kisebb vagy nagyobb, mint 80 %-rögzítése),
- **elfogultság detektálásra** (a vizsgálatok befolyás/torzítás mentességét biztosító “vakság”).

Kiemelten figyelembe vett szempont a besorolás véletlenszerűségének (randomizált kontrollos vizsgálatok) a megítélése, azaz annak, hogy a betegek teljesen egyforma eséllyel kerültek-e az egyik vagy a másik csoportba. Az elemzők nagy figyelmet fordítanak arra is – ha lehet –, hogy a betegek nyomonkövetése az egész következtetést torzító szint alatt maradjon. Általános elfogadott álláspont, hogy nem lehet levonni következtetést azokból a vizsgálatokból, amelyeknél 20 %-nál nagyobb **követési hiányt/lemorzsolódást (loss to follow-up)** szerepeltetnek.

10.5 Tanulmányok leírása / ismertetése

Azoknak a tanulmányok a rövid lényegi ismérveit foglalja össze, amelyek a kritikai vélemény kialakításánál a továbbiakban figyelembe vehetők, az előzetes lefektetett kritérium feltételek teljesítésével. Azonban az értékelésből kizárt tanulmányokat is összefoglalóan ismerteti, ismertette a kizárásuk okait is. Az

összefoglaló ismertetés rövid és lényegi áttekintését adja az értékelés alapját jelentő tanulmányok háttérnek. Így például a bemutatott esetünkben mindössze 7 tanulmány került be ebbe a körbe, míg kizártak 28 közleményt. Mellőzésük indoklása alapvetően a kritériumfeltételeken alapult (azaz a levont következtetés objektivitását torzító): (a.) randomizáció hiánya vagy pontatlansága; (b.) a betegek profilaktikusan is már antibiotikumot kaptak; (c.) a kontroll csoportban olyan hatóanyagot adtak, amely szintén hozzájárulhatott az állapotjavuláshoz (pl. aspirin, szalicilamid, aszkorbinsav, antihisztamin); (d.) hosszabb időszakot (pl. 10 nap) is elfogadtak a besorolásnál; (e.) a beválogatáskor eltérő, nem pontosan a felsőlégtúti fertőzésnél leírtaknak megfelelő diagnózist is elfogadtak; (f.) betegek jelentős részének bakteriális eredetű infekciója volt. Azt is megállapították, hogy az elutasított közlemények több mint 50 %-nál nem igazolódtak az antibiotikumok előnyei.

A feltételeknek megfelelő tanulmányokat szintén kiváló folyóiratokban (Lancet, N. Eng. J. Med., BMJ) publikálták. Ezek közül a betegek háromnál csak gyerekek, kettőnél kizárólag férfiak voltak. A felnőtteknél a betegek életkora csak egy esetben volt szorosabban kategorizálva 20-49 év közötti életkorra. Négy-négy tanulmányban tetraciklint, penicillint, ampicillint és amoxicillint, valamint amoxicillin klavulánsavval kombinált készítményét alkalmazták. További egy-egy esetben adtak erythromycint, ill. sulfamethoxazol+trimethoprim kombinációt. Három indikátorszerű, nasopharyngealis patogén baktérium jelenlétét egy esetben ellenőrizték, míg szintén egy tanulmányban vizsgálták meg csaknem az összes beteg torok-kenetét.

10.6 Minőséget jelző paraméterek értékelése

A 10.4. pont alatt leírtaknak megfelelően pontozták a tanulmányokat, amelyek pontértéke így 5 és 9 közé került. Az értékelők azonban a tanulmányok részletes ismeretében hangsúlyozták, hogy a pontértékek önmagukban nem tükrözik maradéktalanul a tényleges értéküket. Mind a hét “megmaradt” tanulmány kettős-vak, randomizált és placebo kontrolllos vizsgálat volt. Ugyanakkor a gyógyszer, ill. placebo betegekhez történő eljuttatásában lényeges eltérések is voltak (pl. egy esetben a betegek a gyógyszerésztől “véletlenszerűen” kapták meg a gyógyszert vagy placebót). A randomizáció sorrendjének titkossága –amely alapkövetelmény- nem volt tehát “maradéktalanul” biztosítva. A véletlen besorolás legfontosabb ismérve, hogy soha ne lehessen tudni, mit kap a következő beválasztott beteg, még nyílt kezelést alkalmazó vizsgálatok esetében sem. Ezért nem fogadható el, ha a váltakozó beválogatás alapja a születési dátum, kórházi regisztrációs szám páros vagy páratlan volta. A lemorzsolódások nyomonkövetése számos tanulmányban is vitatott kérdés volt, azonban ennek a végkövetkeztetést is – esetleg – módosító hatását egyiknél sem vizsgálták.

10.7 Eredmények

A végső megállapításra hatással lévő tényezők összegzése, számbavétele történik ebben a fejezetben. Összességében megállapítható, hogy a tanulmányok **nem azonos kimenet** alapján dolgoztak. Az előzőekben már ismertettek túlmenően azokat a közleményeket sem vették itt figyelembe, ahol a hatás megfigyelése például túl rövid időn belül történt (pl. az antibiotikumok adását követően mindössze egy nappal figyelték meg az állapot javulását vagy romlását), vagy ahol a subdózisban adták az antibiotikumot. Az így megmaradt, elfogadott közlemények között négyenél számoltak

be a mellékhatások megfigyeléséről is. Ezek közül két esetben a mellékhatások az antibiotikumot szedők között szignifikánsan (olyan eltérés melyet a véletlen csak igen kis valószínűséggel okozhat) gyakrabban fordultak elő. A mellékhatás **esélyaránya**, az ún. **odds ratio (OR)** 2,58 volt (melynek a 95 %-os megbízhatósági tartománya 1,02–7,27-ig terjed, azaz valószínű, hogy 100 beteg között 95 esetben ilyen intervallumba eső értékkel kell számolnunk). Az esélyarány ebben az esetben azt fejezi ki, hogy szemben a placeboval kezeltékkel az antibiotikumot kapott betegek között 2,58-szeres volt a mellékhatások kialakulása (pl. 100 antibiotikumot szedő beteg között átlagosan 13 esetben lépett fel mellékhatás, míg az azonos betegszámú placebo csoportban hasonló tünet csak átlagosan 5,5 esetben: $13/88=0,149$ és $5,5/94,5=0,058$, ekkor $OR=0,149/0,058=2,6$). Fontos szempont, hogy az odds értékének a számításánál figyelemmel legyünk arra is, hogy milyen a **minták homogenitása** vagy **heterogenitása**. Ennek ellenőrzését ismert statisztikai próbák segítségével végezhetjük el (pl. az ún. chí-négyzet próbával). Például az előző OR értéket ilyen alapon 2,72-re korrigálták.

Mivel egy-egy kezelés vonatkozásában a hatásossága mellett annak kockázata (pl. mellékhatás) is érdekel, további fogalom bevezetése vált szükségessé. Erre vezették be azt az értéket, amely kifejezi azt a **betegszámot**, amelyet kezelve bizonyosan kellemetlen, vagy veszélyes mellékhatás lesz a kezelés eredménye (**Number Needed to Harm: NNH**). Példánkban ez az érték 11. Ez azt jelenti, hogy 11 beteg antibiotikummal történő kezelésekor már számolni kell egy mellékhatás miatt kialakuló epizóddal. Az NNH megadása egyéb statisztikai értékekhez viszonyítva sokkal *“életszerűbben”* és a gyakorló szakember számára kifejezőbben mutatja meg egy-egy kezeléssel összefüggő mellékhatás kialakulásának valószínűségét. A NNH meggyőzően mutatja a terápia negatív oldalát is.

Természetesen a gyógyszerterápia mellékhatását mutató értéken kívül a kezelés egészének megítélésére, leírására is hasonló és kifejező értékeket vezettek be. Annak érdekében, hogy meghatározzuk egy olyan értéket, amely kifejezi, hogy egy-egy gyógyszerterápia során hány beteget is kell gyógyszerelni ahhoz, hogy egynél biztosan gyógyulást, vagy sikeres megelőzést érjünk el (ez utóbbinál gondoljunk az alapvetően profilaktikusan adott gyógyszerekre), vezették be az ehhez **szükségesen kezelendő betegszám** kifejezését (**number of patients that need to be treated: NNT**). A közönséges meghűlés antibiotikummal történő kezelésének megítélése során egy elemzésbe került tanulmány során megállapították, hogy az orrfolyás (tisztá) javulásának esélyaránya 0,47 volt (95 %-os konfidencia szinten 0,24–0,95) az antibiotikum kezelés hatására a placebo csoporthoz viszonyítva, míg a gennyes váladékú orrfolyás esetében ez az érték 0,24 volt (95 % CI: 0,08 – 0,74). Az első esetben a NNT értéke 7, míg a másodikban 5 volt. Azaz hét, illetve öt beteget kell antibiotikummal kezelni ahhoz, hogy egy-egy betegnél javulást érjünk el. A **kítúzott kimenetek összessége tekintetében** nem volt szignifikáns hatása az antibiotikumok alkalmazásának, ui. az esélyarány (OR) értéke 0,95 volt (95 % CI: 0,70 – 1,28).

Az értékelésbe került kis számú tanulmány nem volt alkalmas arra sem, hogy olyan tényezőket is számításba vegyenek amelyek “szerepet” játszhatnak a betegség lefolyásában, ill. a terápia megítélésben. Például a dohányzás hatása csak egy tanulmány volt értékelhető (ennél azonban nem volt szignifikáns különbség a dohányzók és nem dohányzók között). Mindössze egy tanulmány mérte a munkából kiesett időt ($OR=0,85$), az étvágy 7 napon belüli rendeződését ($OR=0,99$), valamint a

beteg aktivitásának normalizálódását (OR=0,56). Látható, hogy külön-külön kiemelve egy-egy tünetet akár kedvező/előnyös hatásra is találhatunk példát.

10.8 Megvitatás

Az elemzés ezen szakaszában kerül általánosságban összegzésre az, hogy milyen határok között lehet a levont következtetéseket figyelembe venni. A közönséges meghűlés diagnózisára nincs általánosan elfogadott standard ("gold standard"), ennek ellenére az elemző szakemberek véleménye szerint a figyelembe vett tanulmányok betegeinél valóban vírusos eredetű felsőlégúti fertőzés volt. Az előzetesen felállított kritérium feltételek alapján értékelt közlemények, ill. azokban található és összefüggésükben is értékelt adatok alapján a bakteriális fertőzések arányát sikerült a kitűzött érték alatt tartani. A szintén Cochrane metodikával értékelt bronchitis kezeléssel összehasonlítva sem találtak átfedéseket. A klinikai tapasztalatokkal összhangban álló gasztrointesztinális mellékhatásokat figyeltek meg, amelyek előfordulása két tanulmány alapján szignifikánsan gyakoribb az antibiotikumot fogyasztó beteg között. Annak ellenére, hogy mindössze két tanulmány készült általános orvosi praxisban, továbbá egy-egy katonák és hivatali dolgozók körében, kettő sürgősségi klinikán, egy kórházi ambulancián, a tanulmányok reprezentatív módon fejezik ki az alapellátás beteganyagát.

A 2013-ban készült tanulmány ("Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis" címmel) végső eredmény levonásakor már 11 tanulmány tudtak figyelembe venni. A betegszám ezeknél 1047 volt. Azonban a purulens rhinitisre vonatkozóan már csak 4 tanulmány (723 beteg) alapján tudtak következtetéseket levonni. A szerzők összeségében megállapították, hogy nincs egyértelmű bizonyíték (evidencia) a közönséges légúti megbetegedés antibiotikum kezelés előnye mellett sem gyermekeknél, sem felnőtteknél (RR=0.95, 95% CI 0.59-1.51), illetve purulens rhinitis esetében sem szignifikáns, az ún. random hatás miatt (RR=0.73, 95% CI 0.47-1.13). A random hatás értelmezéséhez azt kell tudnunk, hogy a metaanalízisek többségében az több vizsgálat eredményeit vonják össze megfelelő statisztikai módszerekkel. Ezeknek a módszereket két alapvetően különböző csoportra bonthatjuk. Az elsőnél az ún. **rögzített hatás módszereknél** azt feltételezik, hogy mindegyik vizsgálat ugyanazt a hatásossági paramétert becsülte, azaz a tényleges hatás mindegyik vizsgálatban azonos volt, az eredmények csak a véletlen miatt tértek el. A másodikonál az ún. **véletlen hatás modellek** esetén azt feltételezik, hogy az eltérő vizsgálati populációk, vagy egyéb fontos, a kimenetelt befolyásoló eltérő körülmények miatt a becsülni kívánt hatásossági paraméter sem volt pontosan egyforma, azaz a hatásosságot tekintve heterogenitás állt fenn. Belátható, hogy a véletlen hatás metaanalízisekből származó becslések bizonytalansága emiatt nagyobb (a hatásossági mutató megbízhatósági tartománya szélesebb), mint a rögzített hatás metaanalíziseké. A gyakorlati szempontok miatt azt javasolják, hogy az eredmények és a vizsgálati populációk vagy körülmények jelentős eltérései esetén (l. fenti példánknál) a véletlen hatás módszereket alkalmazzák, mivel a rögzített hatás módszere ekkor nem elfogadható (ui. nem azonos hatásossági paramétereket vizsgáltak). A mellékhatások vonatkozásában előzőekkel szemben szignifikáns hatásokat igazoltak, gyermek és felnőtt betegeknél egyaránt (RR=1.46, CI 1.10-1.94). Ezért a rutinszerű antibiotikum kezelést továbbra sem tartják indokoltnak ennél a betegcsoportnál.

10.9 Konklúziók

10.9.1 Gyakorlati következtetés

Az antibiotikumok alkalmazásának nincsenek előnyei az akut felsőlégúti fertőzések esetén. A tüneteket nem javítják és számos betegnél mellékhatásukkal kell számolni. Az elemzés alapján a végső értékelést (eredményt, amely valid, azaz valóságot tükröző) minden esetben az alábbi kérdések megválaszolására történő törekvéssel kell megadni:

- (1) Mi a megfigyelt hatás klinikai relevanciája?
- (2) Milyen nagyságrendű a beavatkozás hatása?
- (3) Milyen pontosságú ez a becslés?

10.9.2 Következtetés a kutatás számára

Vitatható az antibiotikumok hatása az orrfolyásra (függetlenül a "tisztá" és "gennyes" állapottól). Azt csak egy szisztematikus tanulmánnyal lehetne tisztázni, hogy vajon van-e erre kedvező hatása az antibiotikumoknak. A tartós orrfolyás indikálhatja az antibiotikumok alkalmazását. További kutatások tisztázhatnák csak azonban a patogén nasopharyngealis baktériumok jelenlétét és szerepét a felsőlégúti fertőzésekben.

10.10 Konfliktusok

Ez alatt a rövid pont alatt az elemzés készítői itt rögzítik azt, hogy a közzétett értékelésük alapján milyen konfliktusokkal számolnak (például megállapításaik cáfolják a széleskörben terjesztett, reklámozott anyagok állításait, stb.).

10.11 Összegzés (synopsis)

Az értékelés eredményének rövid összefoglalását adják itt meg.

10.12 Kommentárok és kritikai észrevételek

Ebben a pontban ismerhetjük meg azt, hogy az értékeléssel kapcsolatban milyen "külsős" (olvasói) észrevételek érkeztek be, illetve azokra az értékelők milyen választ adtak. Valójában egy rendkívül hasznos vitafórum. Ez is jól rámutat a vélemények befogadása előtti nyitottságra. Példánkban az értékelés első munkaváltozatához tettek kritikai észrevételeket. Ezek az 1-12 skálán történő pontozásra, (mivel nem "kellően" képzeli le a tanulmányok minőségét), az elfogadott közlemények helyenként kvázi-randomizációjára, egyes tanulmányok mellőzésére (jóllehet nem képeztek placebo kontroll csoportot), a mellékhatás szignifikanciájára, valamint a metaanalízisekből számított NNT és NNH hiányos konfidencia intervallumára irányultak. A mellékhatások szignifikanciájával kapcsolatban (azaz az észlelt változás valóban nagyobb-e mint, amit a véletlen alapján is észlelhető) megállapították, hogy ha az egyik tanulmány adatait letisztítják, mivel abban öt beteget ismétlődően "számbavettek" (?!), akkor a mellékhatások gyakorisága magasabb, azonban az eltérés már nem szignifikáns. Amennyiben azonban a többi hasonló Cochrane elemzés (bronchitis, torokgyulladás, stb.) értékeléseire is kitekintünk, akkor az azoknál erre talált szignifikáns összefüggés mégis inkább a korábbi állásfoglalást "erősíti" (és ennél nem több...).

Összegezve az előzőekben a bemutatott konkrét gyógyszerterápiás kérdésre készített elemzés(ek) tanulságait megállapíthatjuk, hogy a felhalmozott és természeténél fogva ellentmondásos tudásanyagból a gyógyítás és gyógyulás számára a legjobb, *"legtöbb haszonélvező beteget"* jelentő gyakorlat kialakításához nyújt rendkívül hasznos segítséget. A levont következtetések időnként talán csalódást is keltőek (mert többre, jobbra számítunk). Be kell látni, hogy a végső megállapítás, ill. eredmény az elérhető tudásanyag alapján született. Azt se feledjük el, hogy az EBM/BAO elemzés hiányában a tanulmányok egyéni felkészültségtől függően figyelembe vett – valószínűleg kisebb – részének ismeretében, nem rendszerezett és kritikailag sem értékelt elemzés, okfejtés alapján alakítanánk ki szakmai álláspontunkat. Az eddigi példák alapján is felismerhetjük, hogy ez az elsajátított ismeretanyag akár egyéni elemzések kidolgozását is segíti (egy-egy szakterület irányelv fejlesztése, kórházi formulárium összeállítása, stb.).

11. Gyakorlati klinikai kérdésre adott mintaelemzés: Az antidepresszáns készítmények SOJA értékelése (Takács Gábor)

11.1 Az antidepresszáns készítmények objektív, szisztematikus elemzése

A következőkben a SOJA elemzés gyakorlati alkalmazását az antidepresszánsok példáján keresztül mutatjuk be. Az antidepresszáns terápia során köztudottan számos probléma is felmerül, az alábbiakban említünk néhányat közülük:

1. krónikus gyógyszerelés sok mellékhatással
2. a non-responderek aránya magas
3. sok a „trial and error” beállítás
4. kedvezőtlen az adherencia
5. hatóanyagok között jelentősek az árkülönbségek
6. az új hatóanyagok piaci penetrációja sokkal gyorsabb volt, mint Nyugat-Európában
7. késleltetett a hatásfellépés, négy-hat hét után értékelhető.

11.2 Szakmai kritériumok major depresszióban alkalmazott antidepresszánsok esetén

11.2.1 Hivatalos indikációk száma

Kórházi alaplisták, formuláriák kialakításakor fontos szempont a hivatalos indikációk száma. Minél több indikációval rendelkezik ugyanis a kérdéses gyógyszer, annál szélesebb a klinikai alkalmazási köre. A gyógyszerek tulajdonságainak számszerűsített értékelése az alábbiak szerint történt:

Depresszió	25%
Obszesszív-kompulzív zavar	15%
Pánikbetegség	15%
Szociális fóbia	15%
Generalizált szorongás	10%
Bulimia	10%
Egyéb indikációk	10%

Ezen szakmai kritérium értékelésekor az alábbi hatóanyagok szerepeltek a legjobban: clomipramin (80%), escitalopram (80%), paroxetine (80%), sertraline (70%).

11.2.2 Farmakokinetika

A szérumszint koncentráció variabilitását elsősorban az abszorpció mértékének variabilitása határozza meg, de az elimináció változékonysága szintén fontos szerepet játszik. A nagy variabilitás megnehezíti a helyes dózizálás meghatározását. A számszerű értékelés alapja az AUC standard deviációjával (SD) fordítottan arányosan megszerezhető pont. Minél kisebb tehát az AUC SD-ja, annál jobban szerepel a gyógyszer.

Ha a gyógyszer metabolizálódik, akkor előnyösebb, ha a metabolitok nem rendelkeznek antidepresszáns hatással. Ha mégis jelen vannak, akkor azok preferáltak a pontozás során, amelyek szérumszint koncentrációja alacsony.

Ezen két szempontot együttesen figyelembe véve a fluvoxamine kapta a legtöbb pontot az értékeléskor.

11.2.3 Gyógyszerinterakciók

Antidepresszánsok esetén gyakran okoznak problémát a gyógyszerkölcsönhatások, amelynek háttérében általában a CYP450 izoenzimek gátlása vagy indukciója áll. Az interakciók az adott antidepresszáns, vagy a vele kölcsönhatásban levő másik gyógyszer klinikai hatásosságának csökkenését eredményezhetik, vagy bármelyikük emelkedett koncentrációja következtében fokozódhat a toxicitás. Minél gyakrabban fordulnak elő interakciók és minél súlyosabb következményekkel járnak, annál alacsonyabb pontot kap az adott antidepresszáns. A szakirodalom kritikus értékelése után a hatóanyagok interakcióik alapján százalékos eredményt szereztek.

A szelektív szerotonin reuptake gátlók (SSRI) elsősorban farmakokinetikai interakciókat mutatnak, jellemzően bizonyos CYP450 izoenzimek gátlásán keresztül. Fokozott vérzési kockázat mutatkozik nem szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID) kombinációban. Egyik SSRI készítményt sem szabad MAO-bénítővel kombinálni, a szerotonin-szindróma fokozott veszélye miatt. A fluoxetine számos interakciót mutat, amely ráadásul a kezelés felfüggesztése után is eltart egy ideig és befolyásolhatja a triciklusos antidepresszánsra (TCA) váltás sikerességét, eredménye: 20%. A fluvoxamine számos klinikailag jelentős kölcsönhatást mutat, ezért 40%-ot kap. A paroxetin interakciós profilja hasonló a fluoxetine-hez, de a nem kívánt hatások időben nem tartanak olyan sokáig: 50%. A sertraline és a citalopram kevesebb kölcsönhatást mutat, ezért 70%-os score-t kapnak. A mianserin, mirtazapine és a trazodon esetében klinikailag releváns interakció nincs, a venlafaxine gyenge CYP2D6-gátló, de ez a gyakorlatban kevésbé okoz problémát.

Interakciók	Score
Mianserin, mirtazapine, trazodon, venlafaxine	80%
Sertraline, citalopram, escitalopram	70%
Duloxetine	60%
Paroxetine	50%
TCA-k, fluvoxamine, fluoxetine	40%
Moclobemide	20%

11.2.4 Adagolási gyakoriság

Krónikus gyógyszereléskor, mint például az antidepresszánsok esetén is, az adagolási gyakoriságot is érdemes figyelembe venni a komplex értékelés folyamatában. A betegek adherenciája ugyanis napi egyszeri adagolás esetén a legnagyobb, míg napi többszöri bevétel szükségessége esetén szignifikánsan romlik. A gyógyszerek minősítése a következőképpen történt: napi egyszeri adagolás (100%), napi egyszeri vagy kétszeri adagolás (90%), napi kétszeri alkalmazás (80%), napi kétszeri-háromszori (60%), naponta háromszor (40%), naponta több mint háromszor (10%).

11.2.5 Klinikai hatásosság

A klinikai hatásosság az összes SOJA elemzés során a legnagyobb relatív súllyal megjelenő kritérium. Jelen elemzésben az értékelés alapját a major depresszióban alkalmazott antidepresszánsokkal végzett randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei képezték. A leggyakrabban a pszichiátriai betegségek tüneteinek véleményező skálákon (Hamilton depresszió skála, Montgomery-Asberg depresszió pontozó skála, átfogó klinikai megítélés: Global Clinical Impression Scale: GCI) elért javulás, azaz százalékos csökkenés volt a vizsgálatok során a mért paraméter.

A klinikai vizsgálatok során a Hamilton, Montgomery-Asberg és GCI skálákon elért százalékos csökkenések mértéke és a hozzájuk rendelt SOJA score:

>70%	100%
66-70%	90%
61-65%	80%
56-60%	70%
51-55%	60%
46-50%	50%
41-45%	40%
35-40%	30%
31-35%	20%
26-30%	10%
<26%	0%

Nagyszámú klinikai vizsgálatot végeztek, melyek eredményei együttesen kerültek értékelésre a SOJA tanulmányban. E nagyszámú vizsgálat következtetéseinek egyenkénti interpretálása és citálásuk sokszorosan meghaladná a fejezet terjedelmét, így a továbbiakban ettől eltekintünk. Azonban a szakirodalom átfogó elemzése után megfogalmazható néhány fontos következtetés. Az eddigi adatok alapján kijelenthető, hogy klinikai hatásosság szempontjából nincs lényeges különbség a régebbi, triciklusos antidepresszánsok és az újabb, SSRI szerek között. Fontos hangsúlyozni, hogy a jelen tanulmányban a gyógyszerekre adott pontértékek olyan, *major depresszióban* szenvedő *járóbeteg* esetén érvényesek, akik egyéb pszichotikus tünetektől mentesek. Azon depressziós zavarokban ugyanis, amelyeknél pszichotikus tünetek is jelen vannak, a triciklusos vegyületek hatásosabbak, mint az SSRI gyógyszerek, vagy a mirtazapine. Egy metaanalízis tanúsága alapján a venlafaxine kissé hatékonyabb, mint egyes SSRI-k, mint a fluoxetine vagy a paroxetine. Ezen eredményeket alátámasztotta egy nyolc randomizált összehasonlító vizsgálatot elemző összefoglaló is, ahol a depressziómentes napok számát tekintették összehasonlítási paraméternek. A venlafaxine tehát itt is sikeresebbnek bizonyult valamennyivel ugyan, de a szerzők szerint a hatásosságban megfigyelt különbségek mértékét nem szabad túlértékelni. Egy venlafaxine-t és TCA-kat összehasonlító átfogó elemzés nem talált különbséget a klinikai hatásosság tekintetében. A mirtazapine és az SSRI-k hatásosságában sem talált lényegi eltérést a

vonatkozó vizsgálatokat összesítő szisztematikus összefoglaló és magukon az SSRI-ken belül sincs számottevő különbség e tekintetben.

Újabb közlemények szerint a mirtazapine, escitalopram, venlafaxine és sertraline valamivel hatásosabb, mint a duloxetine, a fluoxetine, a fluvoxamine és a paroxetine. A mianserine és a trazodon kevésbé hatásos, mint a többi antidepresszáns. A citalopram, az escitalopram és a venlafaxine hatásossága azonosnak bizonyult.

Csak néhány tanulmány mérte a depressziós napok illetve relapszusok számát, amely elsődleges végpontnak tekinthető, míg például a Hamilton skálán elért javulás csupán gyengébb bizonyító erejű másodlagos végpont. Összességében megállapítható, hogy nincs különbség klinikai hatásosságban, a legtöbb szer 60%-ot, az escitalopram és a sertraline 65%-ot kapott az értékeléskor.

11.2.6 Antidepresszáns hatás kialakulásának ideje

A hatás gyors kialakulása azért kívánatos, mert így csökken az öngyilkosság kockázata, másrészt azt is célszerű figyelembe venni, hogy a terápiás válasz kialakulását megelőzően megjelenő nem kívánatos hatások rontják a beteg-együttműködést. A klinikai vizsgálatok tanúsága szerint mindegyik gyógyszerre jellemző a lassú hatás kialakulás. A maximális antidepresszáns hatás általában négy-hat hét alatt érhető el. A mirtazapine valamivel gyorsabban éri el a kívánt terápiás hatást, mint a citalopram, a fluoxetine és a paroxetine. A Hamilton és MADRS skálákon mért 1,5-2,5 pontnyi különbségek valódi klinikai relevanciáját azonban óvatosan kell értelmezni, nem érdemes túlbecsülni. Az escitalopram, a mirtazapine és a venlafaxine a némileg gyorsabb hatáskifejlődésért 35%-ot, a többi hatóanyag 25%-ot kapott az értékelés során.

11.2.7 Mellékhatások

A mellékhatások relatív gyakoriságára vonatkozó adatokat elsősorban az összehasonlító, dupla-vak tanulmányok szolgáltatják. Az értékelés során az összehasonlító vizsgálatokban a nem kívánt reakciók arányaiban mutatkozó minden százaléknyi különbség egy százalék levonást eredményezett a maximálisan adható score-ból. A ritka, de súlyos toxikus mellékhatásokat is figyelembe kell venni, ezért ezek incidenciája és súlyossága is a pontozás részét képezi. A mellékhatások egzakt értékelésének természetesen számos nehézsége van. Mégis, az eddigi tanulmányok alapján kialakítható egy sorrend, amelyben a triciklusos antidepresszánsok rosszabbul szerepelnek, mint az SSRI szerek illetve egyes újabb vegyületek.

11.2.8 Megvonási reakciók

Az antidepresszáns kezelést a tünetek megszűnését követően még hónapokig folytatni kell, azok visszatérésének magas kockázata miatt. Ha a terápiát bármely ok miatt fel kell függeszteni, akkor fokozatosan kell eljárni, mert a megvonási reakciók kialakulása ilyen esetekben fokozott. Általában a súlyos mellékhatások megjelenésekor indokolt a kezelés azonnali felfüggesztése. Minél nagyobb tehát a megvonási reakciók kialakulásának rizikója a szer hirtelen abbahagyásakor, annál kevesebb pontot kap ezen kritériumon belül. Emellett azt is figyelembe kell venni a score meghatározásakor, hogy milyen gyakran kell a kezelést nem kívánatos hatások fellépése miatt abbahagyni.

TCA kezelés hirtelen abbahagyásakor a betegek akár 40%-ában is megfigyelhetőek a megvonási reakciók, míg SSRI szerek esetén ez az arány alacsonyabb. Nem egyértelmű, hogy van-e különbség az egyes TCA gyógyszerek között a megvonási reakciók incidenciájának tekintetében. Az SSRI-k közül úgy tűnik,

a paroxetine és a fluvoxamine esetében a legnagyobb az arány; a fluoxetine, hosszú felezési idejének köszönhetően kevésbé váltja ki ezen válaszokat. A venlafaxine - a jelenlegi limitált adatok szerint - hasonló arányban válthat ki megvonási reakciókat, mint az SSRI-k.

A rendelkezésre álló adatok átfogó elemzése alapján fluoxetine hatására fordul elő legkevésbé megvonási reakció, ezért 85%-ot kapott. A paroxetine és a venlafaxine 75%-ot ért el, a legtöbb TCA 50%-ot. A többi gyógyszer esetén 80% a score.

11.2.9 Toxicitás túladagoláskor

Specifikusan az antidepresszánsokra jellemző fontos kritérium, ugyanis a depressziós betegek között magas az öngyilkossági kísérletek száma, amelyet gyakran a gyógyszer szándékos túladagolásával követnek el.

Az alábbi táblázatban foglaltuk össze a számszerű értékelés skáláját:

Toxikus reakciók kialakulása:	Százalékban megadott relatív súly:
> 100 x normál dózis	100%
61-100 x normál dózis	80%
41-60 x normál dózis	60%
21-40 x normál dózis	40%
11-20 x normál dózis	20%
< 10 x normál dózis	0%

A klasszikus triciklusos antidepresszánsok jellemzően minimális pontot szereztek, ebben döntő szerepe volt szűk terápiás ablakuknak, míg az SSRI vegyületekkel jóval kedvezőbbek e téren a klinikai tapasztalatok. Emellett több tanulmány is megerősítette, hogy a venlafaxine növeli a halálos kimenetelű túladagolás kockázatát az SSRI szerekhez képest. A mirtazapine-nal elkövetett mérgezések enyhe lefolyásúaknak mutatkoznak, míg a citalopram biztonságossága kissé ellentmondásos.

11.2.10 Fogyasztói ár

Mivel az elemzés alapvetően a hazai antidepresszáns terápiás gyakorlat szakmai és gazdasági értékelését tűzte ki célul, ezért a kutatás fontos részét képezte a járóbeteg ellátásra jellemző napi terápiás költségek meghatározása is. A gyógyszerek fogyasztói árából számítottuk ki a hatóanyagokra jellemző átlagos DDD árat. A legolcsóbb 100%-ot kapott, a legdrágább nem szerzett pontot. A közöttük levő összes többi hatóanyagra vonatkozó score-t lineáris interpolációval számítottuk. Amennyiben több generikum is elérhető volt, azok napi terápiás költségeinek átlagával számoltunk.

11.2.11 Dokumentáció (publikált adatok)

Az egy-egy hatóanyagról rendelkezésre álló összehasonlító klinikai tanulmányok számának és minőségének megítélése szintén alapvető fontosságú az objektív értékelés szempontjából. Az elvégzett nagyszámú klinikai vizsgálat illetve az ezen vizsgálatokba bevont betegszám nagysága meggyőzően igazolhatja egy adott gyógyszer hatásosságát és biztonságosságát. Ezen kritérium megítélésében a régebbi gyógyszerek kétségtelenül előnyt élveznek, hiszen esetükben jóval nagyobb klinikai tapasztalat halmozódott fel az évek során. Ez egyben jól rávilágít a SOJA elemzések jellemző szemléletmódjára, amely szerint az új gyógyszerekkel kapcsolatban kevesebb a klinikai tapasztalat, kevesebb beteget vontak be a vizsgálatokba, tehát hosszú távú biztonságosságuk és a terápia eredményessége kevésbé garantált. Az értékelés komplex folyamatába ezért célszerű ezt a szempontot is beépíteni. Az elgondolás helytállóságát az is igazolja, hogy bizonyos új antidepresszánsokat (nomifensine, zimeldine) időközben már vontak ki a forgalomból súlyos, újonnan felismert mellékhatásaik megjelenésének eredményeként.

Az alábbi négy alkritérium határozza meg ezt a kritériumot: (1) dupla-vak összehasonlító klinikai tanulmányok száma (2) a betegszám ezen vizsgálatokban (3) a gyógyszer hány éve van a piacon (4) betegnapok száma adott gyógyszerrel.

Az értékelés során az antidepresszáns gyógyszerek döntő többsége maximális, vagy közel maximális pontszámot kapott.

11.3 A kritériumok súlyozása

Az értékelés valószínűleg legfontosabb része az egyes kritériumok egymáshoz viszonyított jelentőségének megítélése. Az antidepresszánsokra vonatkozó elemzés során a holland pszichiátriai orvosszakmai társaság vezető szakemberei és a módszertan megalkotója, Robert Janknegt együttesen határozták meg a fent tárgyalt szempontok egymáshoz viszonyított relatív súlyát.

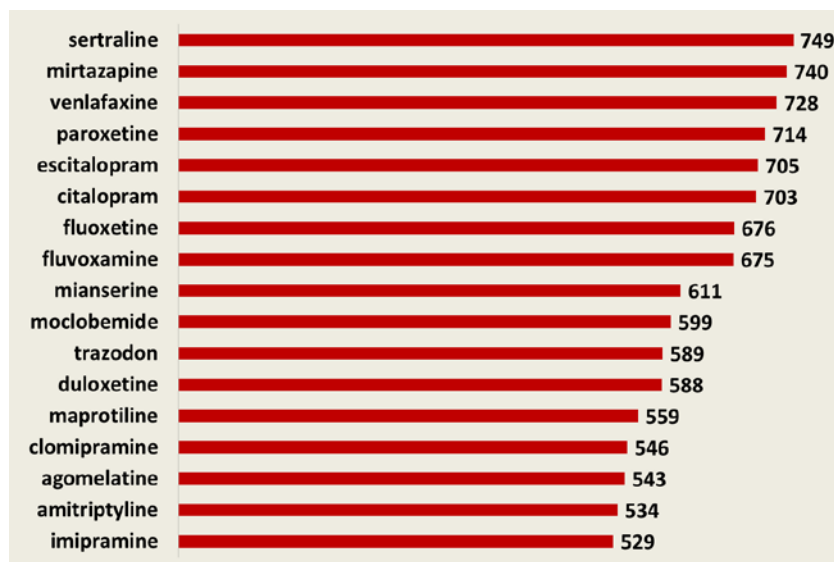
Az 1. ábra a szakmai kritériumokhoz rendelt relatív súlyszámokat szemlélteti.



1. ábra. A komplex szakmai és gazdasági értékelés kritériumainak relatív súlyszámai

Az antidepresszánsok elemzésekor a kritériumok megfogalmazását követően először azok pontszámát kellett meghatározni, majd a következő lépésben azt, hogy ezeken belül milyen arányban adható meg az értékelési pontszám a különböző hatóanyagoknak. A metodika egyik nagy előnye, hogy egy interaktív szoftver segítségével a résztvevők – például gyógyszerterápiás bizottságokban – a fenti kritériumokhoz saját súlyszámot rendelhetnek, kialakítva így egy konszenzusos álláspontot a helyi formuláriák kialakításakor.

A 2. ábrán a SOJA elemzés eredményét láthatjuk. A fentiekben részletesen tárgyalt kritériumok mindegyikét tartalmazza a grafikon.



2. ábra. Az elemzés eredménye az összes kritérium bevonásával.

12. Gyakorlati klinikai kérdésre adott mintaelemzés: Terápiás alternatívák klinikai hatékonyságának összevetése a herpes labialis (ajakherpesz) kezelésénél (Fittler András)

Az ajakherpesz egy igen gyakori, fertőző, visszatérő és igen kellemetlen bőrgyógyászati megbetegedés, mely a bőrön és a nyálkahártyákon keletkező apró, fájdalmas, folyadékkal telt hólyagokkal jár. A fejlett országok lakosságának legalább 70-80%-a megfertőződik élete során az ajakherpesz kialakulását okozó herpes simplex vírussal (HSV-1) [1]. A gyakran észrevétlenül lezajló primer fertőzés már gyermekkorban megtörténik [1, 2], de az estek 10-30%-ban ilyenkor is előfordulhatnak az apró hólyagképződéssel, fájdalommal és akár lázzal járó tünetek [3]. Az igen kellemetlen ajakherpeszes panaszok megjelenése, a rekurrens epizód kialakulása felnőtt korban gyakori. Becslések szerint a vírust hordozó egyének mintegy egyharmada szenved évente a herpeszes léziók kiújulásától, az azzal járó fájdalomtól, valamint az egyeseket stigmatizáló tünetektől [4]. A HSV fertőzések prevalenciája a fejlődő országokban, valamint az alacsonyabb szociális státuszú egyéneknél nagyobb [5]. Gyakrabban fordul elő nőknél, a fehérbőrű lakosság, és az idősebb korosztály körében, illetve a gyakori felső légúti fertőzésben szenvedők között [5]. A gyakorló gyógyszerészek szerepe a tanácsadásban, a megfelelő készítmények megválasztásában és a sikeres öngyógyításban meghatározó, hiszen a betegek többsége (70-80%) vény nélkül elérhető készítményekkel kezeli önmagát rekurrens ajakherpesz esetén [6].

12.1 EBM esettanulmány: Rekurrens herpes labialis kezelése és a fellángolások megelőzése

12.1.1 Esettanulmány ismertetése

32 éves férfibetege számára szakmai tanácsot kíván adni, mivel a rendszeresen visszatérő ajakherpesze jelentős életminőség romlást okoz a betegnek. A színészként dolgozó úr szakmai és magánéletét is ellehetetlenítik a havonta jelentkező és igen kellemetlen tünetekkel járó fellángolások. A jelenleg elérhető számtalan gyógyszeres és alternatív gyógymód közül többet kipróbált már, azonban ezek hatékonyságával nem volt megelégedve. Háziorvosa irányította Önhöz, hogy a leghatékonyabb terápiás alternatívát megtalálják.

12.1.2 Az ajakherpesz kórismeretének rövid bemutatása

A herpes labialis kórokozója a dezoxiribonukleinsav vírusok közé tartozó 1-es típusú herpes simplex vírus (HSV-1). Mivel ezt a vírust kizárólag az ember hordozza, ezért herpes virus hominis-nek is nevezik. A HSV-1 elsősorban a nem-genitális területeken, tehát a derék feletti testtájakon jelenik meg, ezek közül is jellemzően az orofaciális részeken (ajkakon és arcon) alakulnak ki a hiperémiás alapon ülő, csoportosan elhelyezkedő vezikulák. Megfigyelhető azonban, hogy a korábban jellemzően nem szexuális úton terjedőnek minősülő a HSV-1 fertőzés az elsődleges kórokozójává vált genitális herpesznek a fejlett országokban [5]. A 2-es típusú herpes simplex vírus (HSV-2) általában, de nem kizárólagosan, a genitális tájékon, okoz

panaszokat. Ezen, elsősorban szexuális úton terjedő herpeszes fertőzést herpes genitalisnak nevezik.

Primer HSV-1 fertőzés

HSV-1-el történő *primer fertőzés* már gyermek, vagy fiatal korban megtörténik, azonban ez leggyakrabban tünetmentes és akár felismeretlen marad [2, 6]. A vírus nem képes az ép bőrön áthatolni, a fertőzés általában a nyálkahártya apró berepedésein, vagy sérült bőrfelületeken keresztül történik. Az emberről emberre történő terjedés elsődlegesen az aktív HSV-1-el fertőzött egyének váladékaival történő érintkezés során valósul meg, a herpeszes vezikulákból ürülő folyadék tartalmazza az igen fertőzőképes vírust. A HSV-1 vírus a beteg nyálkahártya váladékaival történő kontaktus útján (pl. csók) képes a legkönnyebben terjedni, de egy pár óráig a gazdaszervezeten kívül is fertőzőképes marad [8], így közvetlen érintkezés hiányában is fertőzhet (pl. evőeszköz, szívószál, pohár, borotva vagy akár törölköző) [2]. A szimptomatikus elsődleges (primer) HSV-1 fertőzés 2-20 napos inkubációs időt követően rossz közérzettel és levertséggel járó nem specifikus tüneteket produkál, majd 1-3 napon belül a primer herpeszes gingivosztomatitisz tüneteiként apró hólyagok jelenhetnek meg a gyermek szájában, elsősorban a fogínyen [1]. A gyermek hamarosan jobban lesz, a fekélyek 1-2 héten belül meggyógyulnak.

Látens időszak és az ajakherpesz rekurrens szakasza

A primer fertőzést egy *látens periódus* követ, melynek során a vírus a vegetatív idegrendszer érző neuronrostjainak ganglionsejtjeiben lappang. A többi gyakori vírusfertőzéssel ellentétben a HSV-1 fertőzés egy életre szól, gyakorlatilag gyógyíthatatlan. Ezen látens időszak alatt a fertőzött személyek tünetmentesek maradnak, és mivel a vírust nem ürítik így nem is fertőzőképesek. Ha azonban valamilyen belső inger (hőemelkedés, láz, menstruáció), vagy külső tényező (nagyfokú stressz, ultraviola sugárzás, különféle tápanyagfélésegek) éri a gazdaszervezetet, a vírus újraaktivizálódhat (herpes recidivans), és az érzőideg mentén végighaladva abban a régióban okoz ismételt panaszokat, ahol az elsődleges infekció történt.

A későbbi *fellángolások, vagyis a rekurrens HSV-1 epizódok* gyakorisága egyének közt változó. Annak ellenére, hogy a vírus prevalenciája lakosság körében igen magas, a sokak által „lázkiütésnek” is nevezett klinikai tünet együttes a primer fertőzésen átesett egyének mintegy 15-40%-nál alakul csak ki [1, 2]. A spontán, külső- vagy belső triggererek (lásd I. táblázat) által aktiválódott vírus a ganglionokban, majd az érző idegvégződéseken replikálódik, mely helyileg bizsergő, viszkető, zsibbadt vagy égő érzetet kelt. Ezek az úgynevezett *prodromális* szakasznak a jellemző tünetei figyelmeztethetik már 1-2 nappal a hólyagok megjelenése előtt a beteget a kiújulásra. A herpeszes léziókat és az ajakherpesz tipikus panaszait a vírus epithel sejtekben történő osztódása és a sejtek szétesése okozza. A széteső sejtekből képződő vezikulák tartalmazzák a kiszabaduló vírusokat, mely folyamat intenzív helyi immunválasszal, bőrpírral és duzzanattal jár. Az ajkak külső felszínén hámszárazság, majd idővel kérgesedő seb alakul ki. A léziókkal járó rekurrens szakaszok száma változó, általában évente 2-3 alkalom, de egyesek akár évi tizenkettőnél is több fellángolásról is beszámolnak [6]. A fellángolások gyakorisága 35 életév felett vélhetőleg csökken [2]. Mint később látható lesz, az ajakherpesz kezelésére és a vele járó panaszok hatékony csökkentésére ez ideáig csupán korlátozott lehetőségeink vannak, azonban közismert, hogy számos hajlamosító és provokáló tényező (az ún. „trigger”-ek) elkerülésével fenntartható a remisszió (tünetmentesség), megelőzhetőek a kellemetlen panaszokkal járó rekurrens szakaszok. Elsősorban a külső, környezeti tényezők befolyásolásával nyílik lehetőség a herpes labialis reaktivációjának megelőzésére, melyek közé tartozik

az ajkak ápolása és nedvesen tartása, valamint megfelelő (legalább 15 SPF) fényvédő kozmetikum és/vagy a napellenzős sapka használata [6].

Herpeszes léziók kialakulása, a betegség jellegzetes tünetei és stádiumai

Az ajkakon, az ajkak és az arcbőr találkozásának határán, vagy az orrban kialakuló herpeszes vezikulák a HSV-1 fertőzés klinikai megjelenési formái. A HSV-1 ritkán megjelenhet a szájon belül a fájdalmas afta szerű tünetként, vagy más (pl. kéz, kar, stb.) bőrfelületen is. Az ajakherpesszel járó panaszok súlyossága úgy egyének közt, mint egyének esetén is igen változatos lehet, a tünetmentes (ugyanakkor valószínűleg vírust ürítő) rekurrens stádiumtól, egészen a lassan gyógyuló igen nagyméretű lézióig. A megbetegedés tehát igen kiszámíthatatlan, így például két rekurrens epizód közvetlenül követheti egymást, de akár évek is eltelhetnek a herpeszes léziók kialakulása nélkül [6].

Az ajakherpesz jellegzetes tünetei közé tartozik a láz, fejfájás, izomfájdalom, fájdalom és a jellegzetes herpeszes léziók megjelenése, illetve mint ahogyan korábban kiemeltük a rekurrens epizódot gyakran levertség előzi meg. A tünetek lefolyása öt jellegzetes stádiumra tagolható, melyeket az 1. ábra szemléltet. Az igen rövid, körülbelül 6 óra hosszát tartó, és akár tünetmentes prodromális szakaszhoz helyi fájdalom, paresztézia, viszkető és égő érzet társulhat a fellángolás helyén, azonban a betegek közel fele nem is feltétlenül érzékeli ezeket a jeleket [1]. Az esetek mintegy 25%-ban a betegség progressziója ebben a szakaszban megáll és spontán gyógyulás figyelhető meg, melyben szerepet játszhat az immunrendszer sikeres működése vagy a korai szakaszban megkezdett gyógyszeres terápia [6]. A betegség következő, pár órást kezdeti stádiuma a bőrvörösséggel járó erythema szakasza, melyet az ajkak határvonalán és az azt körülvevő bőrfelületeken apró sárgás-fehér hólyagocskák kialakulás követ. Az apró hólyagok, vezikulák idővel összefolynak 1-3 mm-es léziókká, melyeket duzzadt vörös udvar övez. Az ajakherpesz körüli területen a szervezet immunválaszának következtében helyi ödéma és bőrpír figyelhető meg, de a nyaki nyirokcsomók is megduzzadhatnak. A herpeszes léziók órákkal később felszakadnak és kisebesedik a bőr, majd felületükön néhány nap alatt sárgás pörk képződik, mely pár nappal később eltűnik. Mivel tehát a herpeszes léziók tartalmazzák és ürítik a más bőrterületekre és/vagy személyre tovaterjedő vírusokat, így azokat nyomkodni vagy felszakítani nem szabad. A hegek eltűnése és a bőrterület hámosodása jelenti a rekurrens fertőzés végét és annak gyógyulását. Általában véve a léziók és a tünetek 7-10 napig jelentkeznek, de a fájdalmas panaszok a gyógyulást követően rövid ideig még fennmaradhatnak. Alkalmanként a léziókat fedő hegesedés/pörk alatt váladék figyelhető meg, mely bakteriális felülfertőzésre utal, így ilyen esetekben helyileg antibiotikummal szükséges kezelni a területet és orvosi konzultáció javasolt [8].

12.2 A bizonyítékokon alapuló gyógyszerészet gyakorlati lépéseinek végrehajtása

A bizonyítékokon alapuló gyógyszerészet folyamatának hatékony és gyors megvalósítását, mint ahogyan azt már korábban említettük (REF) öt fő lépés segíti, amelyek a következők: 1. Kérdés megfogalmazása; 2. Bizonyítékok hatékony felkutatása; 3. Bizonyítékok kritikus és hatékony értékelése; 4. Integráció a beteg érdekeivel és a klinikai gyakorlattal; 5. Változtatások végrehajtása és önértékelés. Természetesen módszertanunk abban az esetben teljesen szakszerű, ha előzetesen

lefektetett kritériumokat állítunk a feltett kérdésre, bizonyítékok szintjére és értékelési szempontjainkra vonatkozóan.

12.2.1 Első lépés: Releváns és jól megválaszolható kérdés megfogalmazása

Az EBP első lépésének célja egy jól strukturált négyrészes kérdés megfogalmazása, ami valójában abból áll, hogy az adott helyzetben felmerülő kérdésünket részekre bontjuk, majd újból felépítjük. Jelenlegi kérdésünket csoportosítanunk kell aszerint, hogy mire is keressük a választ. Mivel a recidív ajakherpesz kezelésére és a fellángolások megelőzésére leghatékonyabb terápiás lehetőségeket keressük, így értelemszerűen egy „terápiára” vonatkozó kérdést kell majd feltennünk, és az ilyen típusú kérdésekre várhatólag klinikai vizsgálati eredményeket bemutató tanulmányok és azok összefoglalói fogják megadni a legjobb választ.

Miután eldöntöttük, hogy milyen típusú kérdéssel állunk szemben, fel kell építenünk egy jól strukturált, négy részből álló kérdést. Gyógyszerészként leggyakrabban gyógyszerterápiával kapcsolatos kérdésekkel találkozunk, jelen esetben ez is az tehát. Ezen kérdések meghatározó elemei a következők: populáció, intervenció (a beavatkozás, melynek hatását értékeljük), kontroll csoport és kimenet (a vizsgált változó). Törekednünk kell arra, hogy valamennyit pontosan meghatározzuk, definiáljuk. Először is a klinikai problémában érintett betegpopulációt kell körülírni. *Intervenció*nak tekintünk például egy gyógyszeres kezelést, akár nem gyógyszeres módszert, vagy életmód változtatást. A *kontroll csoport*ba sorolhatóak azon személyek, akik valamilyen alternatív kezelésben, vagy éppen semmilyen beavatkozásban nem részesülnek (esetleg placebo), tehát velük hasonlítjuk össze a kérdéses intervenció eredményét. Egy adott beavatkozás hatékonyságát abban az esetben tudjuk legmegbízhatóbban értékelni, amikor azt egy placebohoz, vagy egy másik kezelési alternatívához hasonlítják. Kiemelkedően fontos annak a meghatározása, hogy a beavatkozás hatását milyen változóval követjük/mérjük. Ezért kell alaposan átgondolni a *kimenetet*, vagyis a hatásmutatót. Mindezeket egy rövid példával szemléltetjük az alábbi **1. táblázat**ban, ahol a klinikai esetben bemutatott kérdés kulcsszavait határoztuk meg magyar és angol nyelven. Érdemes a kulcsszavak, különösképpen az angol kulcsszavak meghatározása előtt pár összefoglaló közleményt átolvasni, hogy a vonatkozó szakszavakat és terminológiát megismerhessük. Ezt szolgálja jelen gyakorló fejezet kórismereti és terápiás ismeretek összefoglaló két szakasza.

Részkérdés	Kulcsszavak magyarul	Kulcsszavak angolul
Populáció	visszatérő ajakherpesz, HSV-1	recurrent herpes labialis, cold sore, HSV-1
Intervenció	orális és lokális gyógyszeres, illetve nem gyógyszeres kezelések	antiviral therapy, oral antiviral agents, topical antiviral treatments
Kontroll	placebo, vagy alternatív gyógymód	placebo, alternative therapy
Kimenet	herpesz gyógyulása panaszok enyhülése fellángolások megelőzése	reduction of healing time, prevention of recurrent attack, severity of symptoms

1. táblázat: PIKK (PICO) kulcsszavak meghatározása strukturált kérdésfeltevéssel

12.2.2 Második lépés: Az ajakherpesz kezelésére alkalmazott gyógyszeres és alternatív gyógymódok felkutatása és előzetes értékelése

Az első lépés során meghatározott kulcsszavakat tudományos-szakmai és EBM keresőmotorokban alkalmazva (PubMed, Science Direct, Cochrane Library, stb.) számos klinikai tanulmány és továbbképző közlemény jelenik meg. Ezek közül a célszerű az állatkísérletes és in vitro vizsgálatokat figyelmen kívül hagyni, és a lehetőleg újabb, magasabb bizonyító erejű tanulmányokra hagyatkozni. A talált közleményeket a gyógymódok rövid ismertetése során, illetve a szakasz végén található táblázatban mutatjuk be.

A HSV-1 kezelési alternatíváira jellemző, hogy általában nem eredményezhetnek teljes gyógyulást, hiszen a vírus egy életen át a szervezetben lappang. A herpes labialis, elősorban a recidiváló herpes labialis esetén alkalmazott terápiák célja a klinikai kórképnek a lefolyását lerövidíteni, a tünetek súlyosságát enyhíteni, céljuk mindezen túl megelőzni a szövődmények kialakulását és csökkenteni a fellángolások gyakoriságát. Az ajakherpesz kezelésében az alkalmazható terméktípusok szempontjából megkülönböztetünk gyógyszeres, és alternatív gyógymódokat, külsőleges és perorális gyógyszerformákat, illetve a készítmények hatása alapján elkülöníthetők a vírusellenes hatással rendelkező és az úgynevezett szupportív (herpeszes léziókat védő, sebgyógyulást segítő) terápiák. A következőkben ezen terméktípusokat tekintjük át röviden.

Szisztémás gyógyszeres antivirális kezelés

Ajakherpesz esetén szisztémás kezelésre csupán indokolt esetekben kerül sor, így az orvosi rendelvényhez kötött és egyben igen költséges orális antivirális kezelés jellemzően a nagyon gyakran (évente több mint 6-12 alkalommal) kiújuló ajakherpesztől szenvedő, vagy sérült immunrendszerű betegeknek javasolt, valamint szájsebészeti trauma, vagy fogászati beavatkozás esetén ajánlható profilaktikusan.

Lokális antivirális kezelés

A helyi antivirális kezelés során elősorban a DNS szintézist gátló aciclovir-t, penciclovir-t és a vírusok sejtbe történő penetrációját gátló dokonazol-t alkalmazzák. A helyi hatású készítményekből a hatóanyag felszívódása/biohasznosulása jellemzően igen rossz, így szisztémás hatás és mellékhatás nem várható ezektől a krémektől. Általánosságban elmondható, hogy gyakori (2-4 óránként történő) alkalmazásuk javasolt mintegy 4-5 napon keresztül.

A számos lokális készítményben alkalmazott aciclovir egy olyan szintetikus purin (guanin) nukleozid analóg, mely specifikus módon a vírussal fertőzött sejtekben fejt ki hatását. Aktív vegyületté történő alakulását a virális timidin-kináz katalizálja, majd az aktív aciklovir-trifoszfát a vírusspecifikus DNS-polimeráz inhibitoraként és hamis szubsztrátjaként akadályozza meg a vírus DNS-nek szintézisét. Az aciclovir L-valin észtere a kizárólag orális bevitelre szánt valaciclovir, amely jelentősen nagyobb biohasznosulással rendelkezik. A prodrug emberben gyorsan és majdnem teljes mértékben aciklovirrá és valinná alakul. Terápiás javallatai közt szerepel annak egynapos, nagy dózisban történő alkalmazása rekurrens herpes labialis kezelésére.

Szintén a virális DNS replikáció gátlásán keresztül fejt ki hatását a lokálisan alkalmazható penciclovir, melyre aciclovirhoz képest nagyobb arányú foszforiláció és hosszabb celluláris felezési idő jellemző, így penciclovir-trifoszfát vegyület a vírussal

fertőzött sejtekben legalább 12 órán át jelen van és gátolja a vírus DNS replikációját. Kémiaileg módosított, jól felszívódó formája a már orális gyógyszerbevitelre alkalmas famciclovir, mely tehát szintén egy prodrug és amelyet herpes zoster és herpes genitalis kezelésére törzskönyvezték hazánkban.

Az előbbiekhöz képest eltérő hatásmechanizmussal akadályozva meg a vírusfertőzés terjedését, a HSV-1 vírusok sejtbe történő penetrációját és replikációját gátló dokozanol. A vény nélkül kapható krém az ajakherpesz gyógyulását 15%-al (16-18 órával) gyorsíthatja, amennyiben annak kb. három óránként történő alkalmazását már a korai stádiumban (prodroma vagy erythema fázis) megkezdtek.

Ez idáig nem ismert, hogy a lokális virosztatikus hatású tromantadin pontosan milyen módon fejt ki hatását. Feltételezhetőleg a vírus sejtmembránon történő megtapadását, átjutását gátolja, illetve megakadályozza a sejtek fúziójával történő vírusterjedést. A tromantadin kizárólag a herpeszes hólyagok megjelenése előtt alkalmazható a recidiváló herpes simplex fertőzés kezdeti tüneteinek csillapítása, így használata csak addig folytatható, míg a 2-3. napon meg nem jelennek a hólyagok. A kilencvenes években végzett klinikai vizsgálata alapján tromantadin és az acyclovir azonos hatékonysággal bír rekurrens herpes orofaciális esetén [9]. Az epervudina készítmény alkalmazási előirata alapján gátolja a herpeszvírus DNS-szintézisét. A hatóanyag az aciklovirhez mérhető klinikai hatásosságát csupán egyetlen, közel harminc évvel ezelőtti, kisebb betegszámon végzett szponzorált vizsgálat igazolja [10]. Az alfa-interferonok antivirális, antiproliferatív és immunmoduláns hatású glikoproteinek, melyek az immunsejtek aktivitásának fokozásán, és a vírus replikáció és sejt proliferáció gátlásán keresztül fejtik ki herpesz vírus ellenes hatásukat. Vonatkozó humán klinikai adatokra nem hivatkozik a készítmény alkalmazási előirata.

A szakirodalom tehát számos vírusellenes hatású helyi gyógyszeres (és alternatív) gyógymódot tartalmaz, azonban fontos felhívunk a gyakorló szakembereknek a figyelmét, hogy ezek közül többnek gyakorlati klinikai hatékonysága ez idáig sem nyert kellő bizonyítást [11]. A klinikai bizonyítékokat összegző szisztematikus összefoglaló tanulmányok tükrében megállapítható, hogy mindezidáig kevés evidencia támasztja alá a vírusellenes terápia gyakorlati hatékonyságát a kiújulás/fellángolás megelőzésében, valamint a rekurrens herpes labialis panaszainak (gyógyulási idő, fájdalom, hólyagok kialakulása, stb.) csökkentésében [12].

Alternatív terápiai, gyógytermékek és étrend-kiegészítők komponensei

Az igen régóta és szélesebb körökben alkalmazott cink sók vírusellenes hatását viszonylag régebbi, elsősorban a virális DNS polimeráz gátlásra és a szabad vírus partikulumok gátlására hivatkozó in vitro tanulmányok vizsgálták, mindezek ellenére mindez idáig a különböző cink sók (pl. cink szulfát) recidiváló herpes labialisban történő lokális (vagy akár szisztémás) alkalmazása klinikailag nem bizonyított [6]. Hazánkban a komplex összetételű Herpesil gél tartalmaz, citromfű, kamilla, aranyvessző, tüdőfű, vérehulló fecskefű és kakukkfű mellett, cink-szulfát-heptahidrátot. Érdekes módon a külsőleges cink-oxid tartalmú készítményekről (pl. hazánkban gyógyszerterápiákban ajánlott Lassar paszta) az angol nyelvű gyógyszerészeti szakirodalmi kevés hivatkozást lehet találni, sőt a gyengének minősülő klinikai bizonyítékok értékeléskor is inkább a külsőleges cink tartalmú termékek kedvezőtlen bőrszáritó, irritáló hatására történik utalás [6, 12].

A L-lizin herpes labialis esetén történő orális alkalmazhatóságát már évtizedekkel ezelőtt is vizsgálták, azonban klinikai hatékonysága ez idáig sem bizonyított. A szakirodalom egyes betegek számára előnyösnek véli a lizin profilaktikus alkalmazását

[8], ezzel szemben a klinikai vizsgálatok összefoglalóiból kiderül, hogy a már kialakult herpeszes léziók megjelenését és gyógyulását nem képes befolyásolni [14, 15]. A felnőtt emberi szervezet napi lizin szükséglete 800-3000 mg, ez az aminosav bevitel nem csupán étrend-kiegészítővel, hanem lizinben gazdag élelmiszerek fogyasztásával (pl. húskok, hüvelyesek) is elérhető [16]. A laikus irodalom számos esetben említi a nagy dózisú C-vitamin alkalmazhatóságát akut herpeszes fellángolás esetén, illetve akár prevencióban is, azonban a C-vitamin hatásosságát ez idáig szintén nem bizonyították, és a vonatkozó szakirodalmi hivatkozások is a XX. század közepe táján íródtak [16]. Szintén gyenge és egyben ellentmondásos adatok állnak rendelkezésre az orvosi citromfű (*Melissa officinalis*) hatásosságától a panaszok csökkentése és a gyógyulási idő vonatkozásában [16, 17], a citromfű kivonatát komplex, gyógyszernek nem minősülő, lokális gyógyhatású készítményekben lehet Magyarországon megtalálni (pl. a Richtofit krém, melyben egyben édesgyökér, cickafarkfűolaj, bisebold, allantoin, kollagén található). A *Melaleuca alternifolia*, teafa olajának HSV ellenes hatását csupán in vitro igazolták, azonban klinikai herpeszellenes hatása ez idáig nem bizonyított [17, 18]. Annak ellenére, hogy számtalan növényfaj vírusellenes hatását kutatták in vitro és állatkísérletekben, csupán a citromfűvet és a teafa olajat vizsgálták randomizált, placebo-kontrollos humán klinikai vizsgálatokban, így tehát viszonylag kevés herpeszellenes növényi készítményt fejlesztettek ez idáig Európában [19]. In vitro, illetve állatkísérletes modellben in vivo HSV-1 ellenes hatással rendelkezik a propolisz, vagy méhszurok. Külsőleg herpes labialis kezelésére elsősorban tinktúráját, illetve a belőle készült kenőcsöt alkalmazzák. Egy klinikai vizsgálatban a herpeszes léziók gyógyulását, a fájdalom csökkenését és a vizsgálatba bevont betegek szubjektív értékelési pontszámát előnyösen befolyásolta a helyileg alkalmazott Herstat 3% propolisz tartalmú krém, azonban a léziók gyógyulásához szükséges időben és a léziók méretében nem volt szignifikáns különbség a placebo-hoz képest [20].

Szupportív kezelés

A kellemetlen tünetek enyhítésére és a gyógyulási idő lerövidítésére biztonságosan alkalmazhatóak az egyben mechanikai barriert is képező bevonó, hidratáló és bőrápoló hatású krémek és ajakápolók. A különböző zsírokat, glicerint, allantoint, vagy kakaóvaját tartalmazó bőrvédő termékek megakadályozzák a herpeszes terület kiszáradását és a bőr berepedezését, ezáltal elősegítve a gyógyulást, enyhítve a fájdalomérzetet és irritációt. Alkalmazásuk során általános szabály, hogy csak közvetlenül a herpeszes területre kenendők, hiszen kerülendő a fertőzés átvitele más bőrterületekre. A hámsérülések kezelésében alkalmazható hidrokolloid tapaszok előnyei közé tartozik, hogy esztétikai szempontból előnyösen eltakarják a hegeket, barriert képeznek a léziók felett ezáltal is csökkentve a kontaminációt (vírusürítés megakadályozása) és napi egyszeri alkalmazásuk kényelmi szempont a betegek számára. A Compeed Herpesz Tapasz klinikai hatékonysága herpeszes léziók kezelésére vonatkozásában összevethető az 5%-os acyclovir krémekével [21], azonban a felhasználói vélemények elemzésén alapuló saját felmérésünk alapján a herpesz tapaszok gyakorlati hatékonysága megkérdőjelezhető [13]. Az ultraviola sugárzástól védelmet nyújtó fényvédő krémek csökkenthetik a kiújulások gyakoriságát [12].

12.2.3 A herpes labialis kezelésére alkalmazható gyógyszeres és alternatív terápiás módszerek összefoglalása.

A rendelkezésre álló számos kezelési alternatívát az alábbi táblázatban foglaljuk össze, kitérve az evidencia szintek jelölésére, melyeket az alábbi szempontok alapján határoztunk meg:

- I. szint: Szisztematikus összefoglaló, metaanalízis, vagy legalább egy nagy számú betegen megfelelően kivitelezett kettős-vak, placebo kontrollált klinikai vizsgálat
- II. szint: Egyéb kontroll csoportos vizsgálatok, nem randomizált kohorsz-, illetve epidemiológiai vizsgálatok, kisebb illetve alacsonyabb bizonyítóerejű kontrollos vizsgálatok, szponzorált vizsgálatok
- III. szint: Szakértői vélemények és ajánlások, in vitro és állatkísérletes adatok.

A következő oldalakon látható táblázat és a terápiás alternatívák felkutatása során nyert eredmények is azt mutatják, hogy szakirodalom tehát számos vírusellenes hatású helyi gyógyszeres (és alternatív) gyógymódot tartalmaz, azonban ezek közül többnek gyakorlati klinikai hatékonysága ez idáig sem nyert kellő bizonyítást. Ezek közül a következőkben példaként kiemelünk egy vizsgálatot és azt közelebbről kiértékeljük a tankönyvben bemutatott EBM szempontok figyelembevételével.

A klinikai kérdéskör kapcsán nem csupán egyedi klinikai vizsgálati eredmények, hanem több összefoglaló és review tanulmány is fellelhető. Ezen másodlagos irodalmi forrásokat, habár vélhetőleg nagyobb bizonyítóerővel rendelkeznek, mint az egyes vizsgálatok külön-külön, mégis szintén szükséges kritikusan értékelniük és értelmeznünk.

Kezelési módok	Termékcsoport, hatásmód	Hatóanyag (példa termék)	Klinikai evidencia és annak szintje	Klinikai eredmények tömör összefoglalása	
Vírusellenes terápia	Vírusellenes hatású hatóanyagok lokálisan alkalmazva	Docosanol	Bizonyított I. szint	A 10%-os docosanol krém átlagosan 18 órával csökkenti a felépülési időt. [Sacks Sl. et al. 2001.]	
		Acyclovir	Bizonyított I. szint	A fájdalom intenzitását és időtartamát nem csökkenti, azonban a felépülés ideje 0,5-2,5 nappal rövidebb [Opstelten W. et al. 2008.]	
		Pencyclovir	Bizonyított I. szint	Külsőleges pencyclovir krém kisebb mértékben, 0,6 nappal, csökkenti a fájdalmas panaszok időtartamát, és 1,2 nappal a gyógyulási időt. [Worrall G 2009.]	
		Tromantadin	Gyenge bizonyíték II. szint	A tromantadin és az acyclovir azonos hatékonysággal bír rekurrens herpesz orofaciális esetén. [Diezel W. et al. 1993.]	
	Szisztémásan alkalmazott vírusellenes hatóanyagok (epizodikus terápia és szuppresszív kezelés)	Acyclovir	Bizonyított I. szint	Alkalmazása mérsékelt, elsősorban preventív klinikai eredményekkel jár: Az orálisan alkalmazott acyclovir (800-1,600 mg/nap) hatékonyan előzte meg a rekurrens herpesz labialis kialakulását amennyiben szedése bármely tünet vagy kiváltó tényező előtt megkezdődött. [Rahimi H. et al. 2012] Kevés klinikai bizonyíték támasztja alá az orális akut terápia alkalmazhatóságát [Elish D. et al. 2004.]	
		Famcyclovir	Bizonyított I. szint	Gyenge bizonyíték támasztja alá a léziók méretének csökkentését: Kis betegpopuláció bevonásával igazolták a herpeszes léziók méretének csökkenését, a gyorsabb felépülést és a fájdalmas panaszok csökkenését. [Elish D. et al. 2004.]	
		Valcyclovir	Bizonyított I. szint	Alkalmazása elsősorban hosszabb preventív terápia esetén bizonyított: Az orálisan alkalmazott valcyclovir (500 mg/nap 4 hónapon át) hatékonyan előzte meg a rekurrens herpesz labialis kialakulását amennyiben szedése bármely tünet vagy kiváltó tényező előtt megkezdődött. [Rahimi H. 2012] Egyszeri dózisban alkalmazva ellentmondásos adatok állnak rendelkezésre. [Coshidow O. et al. 2003., Spruance SL et al. 2003]	
	Szakirodalomban dokumentált alternatív gyógymódok	Potenciális antivirális hatású lokálisan alkalmazott termékek	Cink-szulfát gél	Gyenge bizonyíték II. szint	Öt napos kezelést követően a kezelt csoport 50%-, míg a placebo csoport 35%-a lett tünetmentes. [Kneist W. et al. 1995.]
			Cink-oxid és glicerin tartalmú kenőcs	Gyenge bizonyíték II. szint	A tünetek megjelenését követően azonnal megkezdett kezelés csökkentette a kellemetlen panaszokat és 1,5 nappal csökkentette a betegség lefolyását. [Godfrey HR. et al. 2001.]

Gyakorlati klinikai kérdésre adott mintaelemzés: Terápiás alternatívák klinikai hatékonyságának összevetése a herpes labialis (ajakherpesz) kezelésénél (Fittler András)

		Jód	Gyenge bizonyíték II. szint	Jódos ecsetelést követően a léziókból kisebb számú fertőzőkéses HSV volt kinyerhető, mint idoxuridine tartalmú krémmel történő kezelés után. [Simmons A. et al. 1997.]
Vírusellenes növényi és természetes hatóanyagok	<i>Melissa officinalis</i> (orvosi citromfű)	Gyenge bizonyíték, ellentmondásos adatok II. szint	A betegek által meghatározott tüneti pontok 5 napos kezelést követően nem, míg egy másik klinikai vizsgálatban szignifikáns módon javultak. [Gaby A.R. et al. 2006.]	
	<i>Aloe vera</i> (orvosi aloé)	Nem bizonyított III. szint	Alkalmazása herpes genitalis esetén vizsgált, herpes labialis esetén ez idáig nem bizonyított. [Martin K. W., Ernst E., 2003]	
	<i>Echinacea</i> fajok	Nem bizonyított III. szint	Nincsenek humán klinikai adatok.	
	Propolisz	Gyenge bizonyíték II. szint	A herpeszes léziók gyógyulását, fájdalom csökkenését és a bevont betegek szubjektív értékelési pontszámát előnyösen befolyásolta a helyileg alkalmazott Herstat 3% propolisz tartalmú krém, azonban a léziók gyógyulásához szükséges időben és a léziók méretében nem volt szignifikáns különbség a placebo-hoz képest. [Hoheisel O. et al. 2001.]	
	<i>Melaleuca alternifolia</i> (teafa)	Nem bizonyított	Pilot klinikai vizsgálat során a reepitelializáció 2,5 nappal korábban következett be a kezelt csoportban, azonban a hegképződés és a vírus szerológia eredményei nem különböztek szignifikáns módon [Carson C.F. et al. 2006.].	
	Grapefruit-mag kivonat	Nem bizonyított III. szint	Nincsenek humán klinikai adatok.	
	<i>Allium sativum</i> (fokhagyma)	Nem bizonyított III. szint	Nincsenek humán klinikai adatok.	
	<i>Rheum spp.</i> (rebarbara) <i>Salvia officinalis</i> (zsálya)	Gyenge bizonyíték II. szint	A kombinált zsálya-rebarbara krém hatásossága az acyclovir krémével összemérhető, és hatásosabb mint a kizárólag zsályát tartalmazó krém. [Saller R. et al 2001.]	
Aminosavak	L-lizin	Nem bizonyított, ellentmondásos adatok II. szint	A panaszok csökkentésében és a kiújulás megelőzésében nem bizonyítottan hatékony. [Tomblin FA. 2001] Bár egyes betegek számára előnyös lehet a profilaktikus alkalmazása, a herpeszes léziók megjelenését és gyógyulását nem befolyásolja. [Milman N. et al. 1980.] Valószínűtlen, hogy a lizin alkalmazása előnyös gyakran visszatérő fertőzésekben. [DiGiovanna JJ. 1984.] Megfelelően magas profilaktikus szérum lizin koncentráció előnyös lehet az ajakherpesz	

				egyek rekurrens eseteiben. [Thein DJ. et al. 1984]
Kiegészítő , adjuváns kezelések	Bőrvédő, ápoló és barrier termékek	Kakaóvaj, vazelin, glicerin	Nem bizonyított III. szint	Nincsenek humán klinikai adatok.
		Fényvédő faktor	Nem bizonyított, ellentmondá sos adatok II. szint	UV besugárzást követően a placebo csoport 71%-nál kiújult az ajakherpesz, míg a kezelt csoport valamennyi betege tünetmentes maradt. [Rooney JF. 1991.] A fényvédelem nem akadályozta meg a herpesz reaktivációt síelők esetében [Mills J. et al. 1987.]
		Hidrokolloid tapasz	Gyenge bizonyíték II. szint	A herpeszes léziók kezelésé vonatkozásában a Compeed Herpesz Tapasz hatékonysága összevethető az 5%-os acyclovir krémmel [Karlsmark T. et al. 2008.].
	Külsőleges éztelenítő, fájdalomcsilla pító termékek	Lidokain	Nem bizonyított, ellentmondá sos eredmények II. szint	Külsőlegesen alkalmazott éztelenítők enyhítik a kellemetlen égő, viszkető fájdalmas érzést, de a tünetek időtartamát nem befolyásolják [Rosemary R. et al. 2009.]

2. táblázat

12.2.4 Harmadik lépés: Közlemények kritikus értékelése

A korábbi fejezetekben foglaltaknak megfelelően az alábbi kérdések figyelembevételével végezhetjük el egy klinikai vizsgálat kritikus értékelését. Fontos mindig szem előtt tartani, hogy habár léteznek általános értékelési szempontok, minden egyes tanulmányt egyedi módon szükséges átolvasni és elemezni.

A következőkben a teafa olaj rekurrens herpes labialisban történő alkalmazhatóságát tárgyaló pilot, vagyis kisebb betegszámon végzett, klinikai tanulmányból készült közleményt tekintünk át, ezen illusztrálva közlemények kritikus értékelésének fontosabb szempontjait.

A. Kérdésfeltevés azonossága

El kell döntenünk, hogy a közlemény által feldolgozott kérdés mennyiben felel meg, milyen mértékben egyezik meg a mi négyrészes kérdésünkkel.

A rövid klinikai hozzászólás címében és bevezetőjében megfogalmazott kérdés szorosan egyezik az esztanulmány feltett kérdéssel, hiszen a 6%-os teafaolaj gél alkalmazhatóságáról számol be rekurrens herpes labialis esetén.

B. Vizsgálat validitása

Értékelnünk kell a klinikai vizsgálat megtervezésének és kivitelezésének minőségét, tehát azt, hogy a vizsgálók megtettek-e minden tőlük telhetőt annak érdekében, hogy az eredményeket lehetőleg ne befolyásolja semmiféle torzító hatás, vagy kiküszöbölhető hiba, és így azokat megbízhatónak tekinthessük. A vizsgálat validitásának értékelése során érdemes az alapvető tényezőket külön-külön is kiemelni.

B.1. Beteg beválogatás és toborzás - reprezentativitás

A teafaolaj gél vizsgálata egy úgynevezett „pilot study”, mely kisebb betegszámot feltételez, jelen esetünkben ez 20 főt jelent, a 18-70 éves korosztályból. A közleményben nem különül el a „Módszerek” (methods) szakasz, így a vizsgálati populációra vonatkozó információkat több helyről szükséges összegyűjteni. A kis betegszám (10-10 fő a vizsgálati, illetve kontroll csoportban) nem nevezhető reprezentatívnak, így ez nem teszi lehetővé hogy a kapott eredményekből nagyobb betegpopulációkra megbízható következtetéseket vonjunk majd le. A szerző nem tüntette fel a bevont betegek átlag életkorát, illetve ezen értékek szórását, valamint a bevont betegek nemét. Ezen adatok hiányában nem tudhatjuk, hogy mely betegpopulációkra lesznek igazak majd a vizsgálatból levont következtetések.

B.2. Besorolás (allokáció) az egyes vizsgálati csoportokba – randomizáció

A vizsgálati csoportokba történő besorolása random módon történt. A randomizált elrendezés előnyös lehet, viszont a szerző nem utal arra, hogy pontosan milyen módszerrel végezték a „véletlen” besorolást (pl. pénzfeldobással, vagy számítógépes módszerrel). A vak elrendezés szintén fontos eleme a torzító tényezők kiküszöbölésének, azonban a szerző kiemeli, hogy „investigator-blinded protocol” (tehát a betegek ismerték a készítmény milyenségét, csak a vizsgálatokat végző orvos nem) szerint végezték a tanulmányt. A kettős-vak módszert pedig nem tudták alkalmazni a teafaolaj jellegzetes illata miatt. Mindezek alapján erősen megkérdőjelezhető a vizsgálat „vak” elrendezése. A nemek és az átlag életkor ismeretének hiányában azt sem tudhatjuk, hogy vizsgálati és kontrollcsoportban található személyek mennyire

különböztek egymástól, valóban hasonlónak tekinthető-e a két csoport (torzító tényezők befolyásoló hatása).

B.3. Betegcsoportok kezelése a vizsgálat ideje alatt - betegek követése

A betegeket mindkét csoportban azonos vizsgálatoknak vetették alá, így kezelésük azonosnak tekinthető. Mindkét csoportból 1-1 beteg esett ki, így a lemorzsolódás csupán egy-egy fő, azonban ez a teljes betegszám 10%-át érinti, így relatíve mégis magas számnak tekinthető. Az eredmények bemutatását követően fontos különbségekre hívja fel a szerző az olvasó figyelmét, miszerint a két csoportban résztvevő betegek nem a betegség azonos szakasz kezdték meg a kezeléseket, emiatt a két csoport gyógyulási esélyei sem tekinthetőek azonosnak.

C. Eredmények kiértékelése – vak vizsgálati technika és objektív kimenetek

Végül értékelnünk kell, hogy mit is jelentenek az olvasott eredmények valójában, azaz klinikailag releváns paramétereket vizsgálunk-e, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős-e maga a változás.

A kezeléseket nem ismerő vizsgáló orvosok napi rendszerességgel vizsgálták a sebek újra-epitelizációjához szükséges időt, a hegképződéshez szükséges időt, a vírus kimutathatóságát az érintett területről PCR technikával és a vírus titert. Valamennyi mért paraméter tekintetében a szerző előnyösnek tűnő változásokról számol be, mint például az újra-epitelizációhoz szükséges idő 12,5 nap a placebo kezelt betegeknél, míg csupán 9 nap a teafaolajjal kezelt csoportban. Fontos azonban szem előtt tartani, hogy a mért paraméterek medián (középső) értékeit hasonlítja össze a közlemény, és nem átlag értékeket mutat be, ráadásul az adatok szóródását nem is ismerjük. Vélhetőleg igen nagy eltérések lehetettek az egyének között, melyet igazolni látszik az a tény, hogy statisztikailag szignifikáns különbség egyik paraméter esetében sem mutatható ki. A betegközpontúnak tekinthető kimenetek mellett nem kerülnek ismertetésre a fájdalom, égő érzet, stb. betegközpontú kimenetek.

D. Következtetés

Habár a szerző pozitívnak tekinthető eredményeket sorakoztat fel, a klinikai közlemény alaposabb vizsgálata számos limitáló tényezőre és metodikai problémára hívja fel a figyelmet. Mindezek figyelembevételével gyenge bizonyítékok közé sorolható a tanulmány, eredményeinek gyakorlati jelentősége megkérdőjelezhető.

Correspondence

Melaleuca alternifolia (tea tree) oil gel (6%) for the treatment of recurrent herpes labialis

J Antimicrob Chemother 2001; 48: 450–451

C. F. Carson^{a*}, L. Ashton^b, L. Dry^a, D. W. Smith^b and T. V. Riley^{a,b}

^aDepartment of Microbiology, The University of Western Australia, Queen Elizabeth II Medical Centre, Nedlands, WA 6009; ^bDivision of Microbiology and Infectious Diseases, The Western Australian Centre for Pathology & Medical Research, Locked Bag 2009, Nedlands, WA 6909, Australia

*Corresponding author. Tel: +61-8-9346-3288; Fax: +61-8-9346-2912; E-mail: ccarson@cyllene.uwa.edu.au

Sir,
Recurrent herpes labialis (RHL) or cold sores affect 20–40% of the population, some of whom develop frequent attacks.¹ Systemic therapy with aciclovir, valaciclovir or famciclovir can suppress or shorten the duration of attacks,² although the cost of these agents restricts their availability. Topical therapy with aciclovir is popular, although studies assessing the effects of treatment have yielded inconsistent results.³ The essential oil of *Melaleuca alternifolia*, or tea tree oil (TTO), has broad-spectrum antimicrobial activity *in vitro*,⁴ including activity against herpes simplex virus (HSV),⁵ the aetiological agent of RHL.

We undertook a pilot study to evaluate the efficacy of topically applied TTO in the treatment of RHL. A randomized, placebo-controlled, investigator-blinded protocol was used. Double-blinding was not attempted because of the distinctive odour of TTO. Patients aged 18–70 years with a self-reported history of recurrent RHL were recruited. Exclusion criteria included antiviral therapy in the previous month, long-term steroid therapy, immunocompromised status, pregnancy, lactation or known allergy to TTO. The protocol was approved by the local institutional review board and informed written consent was obtained from each patient. Participants presented as soon as possible after onset of an attack and were randomized to receive either 6% TTO in an aqueous gel base or placebo gel (Australian Bodycare Pty. Ltd, Mudgeeraba, QLD, Australia). Patients applied the gel five times daily, recorded treatment applications and adverse events in a

daily diary, and were assessed daily (except Sunday) in the clinic, where swabs were collected for HSV detection by PCR and culture. Visits continued until re-epithelialization occurred and PCR was negative for HSV DNA on two consecutive days. Patients did not apply the gel 3 h before their visit to minimize carry-over onto swabs for HSV detection and to maintain blinding of the investigators. The parameters measured were time to re-epithelialization, time to crust formation, duration of virus detection by PCR and culture, and virus titre. The duration of each parameter was measured from the time the patient first noticed their lesion and results compared using the Mann–Whitney test.

Swabs were placed in viral transport medium. One aliquot was stored at 4°C and processed by PCR within 48 h of collection and the other stored at –75°C for later cell culture. In-house primers directed at the glycoprotein B gene of HSV-1 and HSV-2 were selected (GenBank accession numbers S65444 and U12175, respectively) and used in a nested PCR using 45 cycles per round with an annealing temperature of 60°C. Perkin-Elmer TaqGold enzyme was used to provide a 'hot-start'. PCR products were detected in agar gel electrophoresis with ethidium bromide staining. Viral culture was performed by standard methods using HF-32 cells. Titrations were done in quadruplicate using serial 10-fold dilutions of the original virus transport medium.

One patient of 10 in the TTO group did not develop clinical RHL, was PCR negative and was withdrawn due to an adverse event. One patient of 10 in the placebo group was lost to follow-up. All remaining patients ($n = 18$) were PCR positive for HSV-1 and developed clinical RHL. Three TTO patients and one placebo patient were never HSV culture-positive but their median times to presentation were 2 and 1 days, respectively, and later presentation may have contributed to the failure to detect HSV by PCR or culture. The median time to re-epithelialization after treatment with TTO was 9 days, compared with 12.5 days after placebo. Similarly, TTO treatment effected a modest reduction in the median duration of culture positivity (3 compared to 4 days). However, after both treatments, the median duration of PCR positivity was 6 days and the median time to crust formation was 4 days. HSV was detectable by PCR for 3–4 days longer than by culture in both groups. Viral titres appeared lower in the TTO group than in the placebo group at days 3 (5.1×10^4 to 5.8×10^6 pfu/mL, respectively) and 4 (10 to 2.1×10^3 pfu/mL, respectively) after onset, but these differences did not reach statistical significance.

Our data indicate some benefit from TTO treatment;

Correspondence

however, none of the differences between groups reached statistical significance, probably owing to the small sample size and the influence of including patients with lesions beyond the papule stage. Eight of the nine patients in the TTO group commenced treatment at the vesicle stage or beyond, compared with six in the placebo group, and earlier therapy may prove more effective. Despite these limitations, the reduction in time to re-epithelialization seen in the TTO group was similar to reductions reported previously for other topical therapies.³ TTO may be a potentially useful cheaper alternative, acceptable to patients, and which poses little threat of inducing resistance to systemic antiviral agents. A larger study has begun to further evaluate TTO as a topical treatment for RHL.

Acknowledgements

We are grateful for the assistance of Dr Siew-Lee Thoo in the development of the study protocol. This work was funded by a grant (UWA-40A) from the Rural Industries

Research and Development Corporation (Canberra, ACT, Australia) and Australian Bodycare Pty. Ltd (Mudgeeraba, QLD, Australia).

References

1. Spruance, S. L., Overall, J. C., Kern, E. R., Kreuger, G. G., Pflam, V. & Miller, W. (1977). The natural history of recurrent herpes simplex labialis. Implications for antiviral therapy. *New England Journal of Medicine* **297**, 69–75.
2. Balfour, H. H., Jr (1999). Drug therapy: antiviral drugs. *New England Journal of Medicine* **340**, 1255–68.
3. Spruance, S. L. (1997). Advances in the treatment of herpes simplex labialis. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* **8**, Suppl. 1, 69–73.
4. Carson, C. F. & Riley, T. V. (1993). Antimicrobial activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Letters in Applied Microbiology* **16**, 49–55.
5. Schritzier, P., Schön, K. & Reichling, J. (2001). Antiviral activity of Australian tea tree oil against herpes simplex virus in cell culture. *Pharmazie* **56**, 343–7.

13. Önértékelő kérdések és megoldások. Egyéni feladatok értékelése: konzultáció

1. Jelölje meg a helytelen meghatározást/meghatározásokat!

- Obszervációs vizsgálatoknál: a vizsgálatot végző „csak” megfigyeli, hogy a különböző expozíciókkal miként alakulnak a kimenetek.
- Intervenciós vizsgálatoknál a vizsgáló allokálja az expozíciót, majd megfigyeli a kimenetet.
- Ökológiai vizsgálatoknál egész populációkra jellemző, összesített adatokat hasonlítanak össze.
- A kohorsz vizsgálatok során az exponáltak randomizált felosztása, majd az expozíció rögzítése és az adatok kiértékelése történik.

(helyes válasz: d)

2. Jelölje meg a szisztematikus összefoglaló elemzés helyes meghatározását!

- A szisztematikus összefoglaló elemzés a feladat szempontjából fontos vizsgálatokat elemzi, figyelembe véve a szakirodalomba bekerülő rendszeres hibát, vagy torzítást.
- A szisztematikus összefoglaló elemzés előzetesen meghatározott célkitűzés megvalósítása szempontjából releváns vizsgálatokat elemzi, előre rögzített keresési stratégiával, figyelembe véve a szakirodalomba bekerülő rendszeres hibát, vagy torzítást.
- A szisztematikus összefoglaló elemzés az összes fellelhető vizsgálatokat összegyűjti és elemzi, majd ezután kialakított metodikával kritikailag értékeli, figyelemmel a szakirodalomba bekerülő rendszeres hibákra.
- A szisztematikus összefoglaló elemzés az átfogó, nagy placebo kontrollal elvégzett klinikai gyógyszervizsgálatokat értékeli.

(helyes válasz: b)

3. Mik vezettek a bizonyítékokon alapuló orvoslás szükségességének felismeréséhez?

Jelölje a helyes választ/válaszokat!

- a szakmai információrobbanás miatt a szakirodalom áttekinthetetlen
- a szakirodalom is felhígult, inflálódott
- az ellátási gyakorlatban változékonyság nem tapasztalható
- a betegségek homogén csoportokba sorolása
- az egyéni észlelhetőség határain nagy valószínűséggel kívül esik a releváns konklúzió

(helyes válasz: a, b, c)

4. 95% CI (confidence interval) alatt olyan értékhatárokat értünk ... Jelölje a helyes választ!

- a. amelyen belül a populáció 95%-a megtalálható
- b. amelyen kívül a populáció 95%-a megtalálható
- c. amelyen belül a kezelt betegek 95%-a megtalálható
- d. amelyen belül az egészséges populáció 95%-a megtalálható

(helyes válasz: a)

5. Jelölje be a metaanalízisekre vonatkozó helytelen állítást/állításokat!

- a. korábbi vizsgálatok eredményeit összesítik és vetik alá újabb statisztikai elemzésnek
- b. nagyszámú, akár több tízezer beteg adatait elemzi
- c. általában a vizsgált készítmény piaci viselkedésének elemzése az analízis célja
- d. az egyes vizsgálatok eredményei jelentik az elemzés eseteit
- e. lehetőséget nyújt kis létszámú alcsoportok statisztikai elemzésére

(helyes válasz: c)

6. Az alábbiak közül jelölje meg a döntési fa definíciójára vonatkozó helytelen állítást!

- a. egyfajta analitikus módszer, amely az egyes elágazási (döntési) pontokhoz igen/nem válaszokat rendel;
- b. csak a legfontosabb kimeneteket veszi figyelembe
- c. a döntési lehetőségek, a bekövetkező események, valószínűségek és a kimenetek (eredmények) logikai kapcsolatainak együttesen történő megjelenítésére, áttekintésére alkalmas
- d. az összes lehetséges kimenetelt felvázolja
- e. egy feltáró módszer, amely az esteket sorolja többszörös kategóriákba

(helyes válasz: b)

7. Az alábbiak közül válassza ki a döntési analízisre vonatkozó helytelen megállapítást!

- a. segít a legkedvezőbb terápia kiválasztásában költség-hatékonysági szempontból
- b. összehasonlítja a különböző terápiás lehetőségeket a költségek és a kimenetek valószínűségének ismeretében
- c. ideális esetben magában foglalja a legjobb elérhető bizonyítékokat és a beteg egyéni szükségleteit
- d. kvalitatív

(helyes válasz: d)

8. Melyik válasz tartalmazza helyes sorrendben a döntési fa készítése során alkalmazott általános jelölési módokat?

(sorrend: döntési pont, lehetséges kimenetel, kimenetel vége)

- a. háromszög, négyzet, kör
- b. háromszög, kör, négyzet
- c. kör, háromszög, négyzet
- d. négyzet, kör, háromszög
- e. négyzet, háromszög, kör

(helyes válasz: d)

9. Válassza ki a bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM) helyes definícióját!

- a. a kezelőorvos szakmai tapasztalatainak, és mindenkor aktuális ismeretének megfelelő alkalmazása az egyénre szabott terápia során
- b. az elérhető legfrissebb folyóiratokból származó külső bizonyítékok alkalmazása a kezelési döntések meghozatalában
- c. az Országos Gyógyszerészeti Intézet által kiadott kezelési protokollok betartása és alkalmazása a döntéshozatalban
- d. az ismert legjobb bizonyíték lelkiismeretes, egyértelmű és megfontolt alkalmazása az individuális beteg ellátására vonatkozó kezelési döntés meghozatalában

(helyes válasz: d)

10. Jelölje be az esélyarányra (OR – odds ratio) vonatkozó helytelen állítást!

- a. ha $OR=1$, akkor nincs különbség a két vizsgált csoport között
- b. nem kívánt esemény esetén, ha $OR<1$, akkor a kezelés hatékonynak bizonyult a nem kívánt esemény elkerülésében
- c. a megfigyelt esemény arányát fejezi ki a kezelt és a kontroll csoportban
- d. ha $OR=0,21$ a kezelt csoportra nézve, akkor a kezelt csoportban 0,21-szeres a valószínűsége a nem kívánt esemény megjelenésének
- e. az experimentális csoportban észlelt események gyakoriságát a kontrollcsoport eseményeinek gyakoriságához viszonyítva fejezi ki

(helyes válasz: e)

11. Mi az a „hatásarány” (response rate)? Jelölje meg a helyes választ/válaszokat!

- a. a klinikai vizsgálat értékelésekor kapott arányszám, amely megmutatja, hogy a beválasztott betegek hányad része reagált a gyógyszerre
- b. a klinikai vizsgálat értékelésekor kapott arányszám, amely megmutatja, hogy a beválasztott betegek hányad része nem reagált a gyógyszerre
- c. egy beavatkozás (gyógyszerezés) eredményessége rutin körülmények között
- d. a klinikai vizsgálat értékelésekor kapott arányszám, amely megmutatja, hogy a kezelt és kontroll csoportba beválasztott betegek hányad része reagált a vizsgált gyógyszerre

(helyes válasz: a)

12. Mi a hatékonyság (efficiency) helytálló leírása?

- a. az a következmény, melyet egy adott tényező (beavatkozás) érvényesülése eredményez
- b. az elért eredmény (hatás) és a felhasznált erőforrások (pénz, egyéb ráfordítások) viszonya
- c. a hatás (effect) és a gyakorlati hatásosság viszonya
- d. az elért eredmény (hatás) és a felhasznált gyógyszerkiadások viszonya

(helyes válasz: b)

13. Melyek a leggyakrabban érvényesülő ún. „zavaró tényezők” (confounder)?

Jelölje a helytelen megállapítást/megállapításokat!

- a. kor
- b. nem
- c. társadalmi, gazdasági helyzet
- d. társbetegségek
- e. családi állapot
- f. gyógyszerelés

(helyes válasz: d)

14. Mi a torzítás (bias) helyes meghatározása?

- a. eltérés a valóságtól az eredményekben és következtetéseinkben
- b. a klinikai eredmény hibás statisztikai, matematikai számítása
- c. az eredmények, mért paraméterek szándékos meghamisítása
- d. olyan eltérés, melyet nem lehet befolyásolni

(helyes válasz: a)

15. Jelölje meg az EBM (evidenced based medicine) hátrányai közé tartozó – helytálló – megállapításokat!

- a. az evidencia fogalma közel sem egyértelműen definiált
- b. kizárólag kis betegszámra vonatkozatható
- c. elsősorban az ún. kemény végpontok meghatározását preferálja
- d. feltárja a háttérben húzódó farmakológiai összefüggéseket is

(helyes válasz: a, c)

16. Válassza ki a felsoroltakból a kezelendő betegszámra (NNT) vonatkozó hibás állítást!

- a. NNT értéke minél közelebb van 1-hez, annál hatásosabbnak tartjuk a vizsgált beavatkozást.
- b. Ha NNT értéke 1, akkor az a beavatkozás eredménytelen.
- c. Ha NNT értéke 1, akkor az a beavatkozás eredményes.
- d. Ha NNT értéke 3, akkor az azt jelenti, hogy 3 beteget kell kezelnünk a vizsgált készítménnyel ahhoz, hogy 1-nél a kezelés eredményeként biztosan kialakuljon a várt hatás.

(helyes válasz: b)

17. Jelölje meg a legerősebb bizonyítékokat nyújtó vizsgálatot, elemzést!

- a. metaanalízisek, szisztematikus elemzések
- b. esettanulmányok, esetsorozatok
- c. szakértői vélemények
- d. nem randomizált klinikai vizsgálatok

(helyes válasz: a)

18. Jelölje a kohorsz vizsgálatok előnyeit?

- a. etikailag problémás
- b. etikailag problémamentes
- c. valós rizikó és irányulás megállapítására alkalmas
- d. olcsó
- e. költséges

(helyes válasz: b, c, d)

19. A bizonyítékon alapuló orvoslásban egyértelmű, jelen tudásunk szerint megdönthetetlennek minősülő fogalmi meghatározás a ...? Jelölje a helyes választ!

- a. tézis
- b. érv
- c. bizonyíték
- d. tény

(helyes válasz: d)

20. A humán klinikai gyógyszervizsgálatok során a kritikusnak tekintett „lemorzsolódás” mértéke általában legfeljebb ...% lehet. Jelölje a helyes választ!

- a. 5
- b. 30
- c. 10
- d. 20

(helyes válasz: d)

21. Mik vezettek a bizonyítékokon alapuló orvoslás szükségességének felismeréséhez (jelölje meg a helyes választ)

- a. a szakmai információrobbanás miatt a szakirodalom áttekinthetetlen, felhigult és inflálódott
- b. egy gyógyszerre vonatkozóan az ellentmondó szakirodalmak összegyűjtésének igénye
- c. az egészségügyi ellátási gyakorlatban, így a gyógyszerkezésben is változékonyság csak alig-alig tapasztalható, így indokoltá vált az eltérésekre egyfajta ajánlások kidolgozása
- d. az új gyógyszerek alkalmazása oly mértékben veszélyessé vált, hogy ezek kockázatának forgalmazásuk megkezdését megelőző becslésére új módszertan kidolgozása vált szükségessé

(helyes válasz: a)

22. Melyek a gyógyszerekkel szemben támasztott „négyes” követelmény tartalmi elemei (jelölje meg a helyes választ)

- a. biztonság; hatékonyság; minőség; gazdaságosság v. költséghatékonyság
- b. minőség; kedvező ár; széleskörű alkalmazás; kényelmes adagolású gyógyszerforma
- c. biztonság; hatékonyság; kedvező ár; minőség
- d. biztonság; hatékonyság; mellékhatás-mentesség; elérhetőség

(helyes válasz: a)

23. Általánosságban a gyógyszereltek hány százalékát tartják a gyógyszeres terápia hasznélvezőjének

- a. 100%
- b. 70%
- c. 40%
- d. 10%

(helyes válasz: c)

24. Mi lehet az elsődleges oka annak, hogy az egészségügyi ellátás területén egyre nehezebb etikusan elosztani a rászoruló betegek között a rendelkezésre álló forrásokat?

- a. a tudományos ismeretek, így a felkínálható eljárások és terápiák lineáris tendenciát követve gyarapodnak, míg a nemzetgazdaságok is legfeljebb csak kissé bővülnek
- b. a tudományos ismeretek, így a felkínálható eljárások, terápiák exponenciális tendenciát követve gyarapodnak, ezzel szemben a nemzetgazdaságok csak lineárisan bővülnek
- c. az új innovatív gyógyszerek rendkívül magas ára, továbbá az ezekre szoruló betegek számának rohamos emelkedése
- d. az egészségügyi ellátás különböző területei közötti (diagnosztika, prevenció, ápolás, stb.) jelentős strukturális átrendeződés

(helyes válasz: b)

25. Jelölje meg a legerősebb bizonyítékokat nyújtó vizsgálatokat, elemzéseket!

- a. Metaanalízisek, szisztematikus elemzések.
- b. Esettanulmányok, esetsorozatok.
- c. Szakértői vélemények.
- d. Nem randomizált klinikai vizsgálatok.

(helyes válasz: a)

26. Jelölje meg az esélyhányadosra (OR) vonatkozó helyes állítást!

- a. OR értéke a két vizsgált csoportban meghatározott eseményhányadosok összege.
- b. Ha OR értéke 1, akkor a két összehasonlított beavatkozás között klinikailag releváns, jelentős különbség van.
- c. Ha OR értéke 0, akkor a két összehasonlított beavatkozás között nincs különbség.
- d. Ha OR értéke 1, akkor a két összehasonlított beavatkozás között nincs különbség.

(helyes válasz: d)

27. Az előzetesen meghatározott kritériumoknak megfelelő tanulmányok felkutatása Jelölje a nem helytálló megállapítást!

- a. nagy nemzetközi adatbázisok alapján történik.
- b. rendszerint igen rövid időintervallumot felölelően.
- c. nyelvi korlátok nélkül.

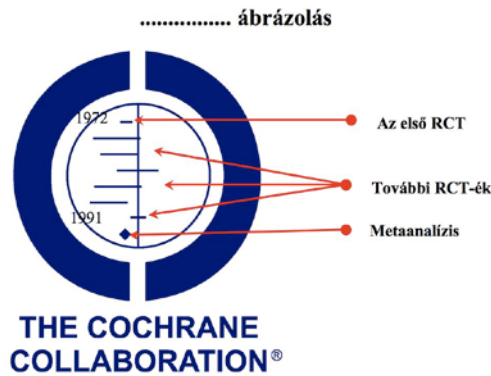
(helyes válasz: b)

28. A vizsgáltban a megfigyelt klinikailag jelentős eseményeket végpontnak nevezik. Jelölje a beilleszthető helyes választ!

- a. kemény, vagy szilárd
- b. prognosztikus, vagy pót
- c. célváltozó
- d. target

(helyes válasz: a)

29. Adja az alábbi kérdésekre a helyes meghatározásokat, válaszokat!



(a.) Milyen ábrázolásnak nevezzük az ábrán láthatót?

.....

(b.) Minek a rövidítése az „RCT”?

.....

(c.) Mit fejez ki az egyes RCT-éknél a vízszintes vonal „szélessége”, kiterjedése?

.....

(d.) Egy függőleges vonal látható az ábrán. Mit fejez ki?

.....

(e.) Mit jelent, ha egy RCT vizsgálatot kifejező vízszintes vonal metszi a függőleges vonalat?

.....

(f.) Mit jelent egy vizsgálatnál, annak statisztikai szignifikanciájára vonatkozóan, ha $p \leq 0,05$ értéket adnak meg (p = „p-érték”, megfigyelt szignifikancia szint)? (Fogalmazza meg közérthető módon!)

.....

(g.) Mit jelent egy humán klinikai vizsgálatnál, ha a konfidencia intervallum (CI=confidence interval) 95%-os?

.....

(h.) Mire mutat rá a metaanalízis értéke (ábrán elfoglalt helye)? A fenti példánál a hat RCT-vel szemben miért juthattak a metaanalízis készítő „eltérő” vagy „azonos” következtetésre?

.....

(i.) Mit gondol az egyes RCT-éket kifejező vízszintes vonalak kiterjedése („szélessége”) mivel (milyen vizsgálati adattal / tényezővel) állhat összefüggésben?

.....

30. A SOJA elemzésben az alábbi kiválasztott szakmai kritériumok egymáshoz viszonyított súlyuk erőssége szerint általában milyen sorrendben követik egymást?

- a. Hivatalos indikációk száma > gyógyszerkölsönhatások > klinikai hatásosság a gyógyszergyárak javaslatai
- b. Klinikai hatásosság > tolerálhatóság > adagolás gyakorisága tolerálhatóság
- c. Adagolás gyakorisága > tolerálhatóság > Klinikai hatásosság
- d. Költség > klinikai hatásosság > tolerálhatóság

(helyes válasz: b)

31. Az alábbi állítások közül melyik hamis?

- a. A SOJA módszertan a legfontosabb szakmai kritériumok meghatározásával és azok súlyozott, számszerűsített értékelésével építi fel elemzéseit.
- b. Az értékelési szempontok megfogalmazását követően először azok relatív súlyát kell számszerűsíteni, majd a következő lépésben azt, hogy bennük a különböző szempontok alapján milyen arányban adható meg az értékelési pontszám.
- c. Minden kritériumon belül előre meghatározzák, hogy milyen tulajdonságokkal kell rendelkeznie a legideálisabb gyógyszernek, ezt 100%-nak veszik, s az összehasonlítandó szerekhez százalékos értékeket rendelnek.
- d. A SOJA elemzés meghatározó része egy döntési fa szerkesztése és a legalkalmasabb gyógyszerek költség-hatékonyság alapján történő kiválasztása.

(helyes válasz: d)

32. A SOJA kritériumokon belüli objektív gyógyszerértékelés során az alábbi szempontok közül melyik hamis?

- a. A dozírozás rugalmassága miatt előnyben vannak azok a gyógyszerek, amelyek több erősségben is elérhetőek az adott országban.
- b. Formulárium kialakítási szempontból előnyben van az a gyógyszer, amely nem csak egy indikációban érhető el adott országban.
- c. Ha adott gyógyszercsoporton belül az egyik hatóanyag klinikai hatásossága jelentősen felülmúlja a többiét, akkor a mellékhatások és interakciók kritériumokat nem szükséges figyelembe venni, hiszen a klinikai hatásosság a legmagasabb pontot érő kritérium.
- d. Gyakori adagolás esetén szignifikánsan csökken a betegek együttműködése, ezért ilyenkor a gyógyszer kevesebb pontot kap az „Adagolás gyakorisága” kritériumon belül.

(helyes válasz: c)

14. Irodalomjegyzék

14.1 Gyógyszerekkel szemben támasztott követelmények fejlődése és értékelésük új szakmai és gazdasági szempontjai

1. Botz L., Gyógyszerárak terápiaja, gyógyszerészi gondokkal, Gyógyszerészet, 45, 386-390, 2001.
2. Dambro M.R., Kallgren M. A., Drug interactions in a clinic using COSTAR., *Comput. Biol. Med.*, 18, 31-38, 1988.
3. Dean B.S., Allan E.L., Barber N.D., Barker K.N., Comparison of medication errors in an American and a British hospital, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 52, 2543-2549, 1995.
4. Drummond M.F., Guidelines for pharmacoeconomic studies, *PharmacoEconomics*, 6 (6), 493-497, 1994.
5. Gulácsi L., Haszon és költség az egészségügyben, *Kórház*, 2000/9, 37-40.
6. Bachynsky J., Baladi J.F., A comparative review of pharmacoeconomic guidelines, *PharmacoEconomics*, 8 (3), 182-189, 1995.
7. Johnson J.A., Bootman, J.L., Drug-related morbidity and mortality, *Arch. Intern. Med.*, 155, 1949-1955, 1995.
8. Kuhlmann J., Drug interaction studies during drug development: which, when, how?, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 32, 305-311, 1994.
9. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N., Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients, *JAMA*, 279 (15), 1200-1205, 1998.
10. Leape L.L., Error in medicine, *JAMA*, 272 (23), 1851-1857, 1994.
11. Leape L.L., Preventing adverse drug events, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 52, 379-380, 1995.
12. Lennard E.L., Feinberg P.E., Overview of the New York State program for prescription drug benefits, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 51, 2944-2948, 1994.
13. Sacket D.L., Rosenberg W., Gray J.A.M., Haynes R.B., Richardson W.S., Evidence based medicine: what it is and what it isn't, *BMJ*, 312, 71-72, 1996.
14. Sanchez, L.A., Applied pharmacoeconomics, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 56, 1630-1638, 1999.
15. Smith M.C., *Studies in Pharmaceutical Economics*, Pharmaceuticals Products Press, New York, London, 1996.
16. Vincze Z., Kaló Z., Bodrogi J., *Bevezetés a farmakoökonómiába*, Medicina, Budapest, 2001.
17. Botz L., Gyógyszerárak terápiaja, gyógyszerészi gondokkal, *Gyógyszerészet*, 45, 386-390, 2001.

18. Decsi T., A bizonyítékokon alapuló orvoslás, Medicina Kiadó, Budapest, 2011.
19. Bootman J.L., Townsend R.J., McGhan W.F., Principles of Pharmacoeconomics, Harvey Whitney Books Company, Cincinnati, 1996.
20. Cochrane, A.L., Effectiveness and Efficiency, The Nuffield, Provincial Hospitals Trust, 1972.

14.2 Vizsgálati típusok és elrendezések. Mega-trial, szisztematikus elemzés

1. Paul Glasziou, Chris Del Mar, Janet Salisbury: Evidence-based Practice Workbook. Blackwell Publishing, 2007, 2nd edition. BMJ Books.
2. Gachályi B., G. Lakner and J. Borvendég eds. *Klinikai farmakológia a gyakorlatban*, 2002, Springer Kiadó.
3. Lakner, G., G. Rencses and J. Antal *Klinikai vizsgálatok kézikönyve*, 2009, SpringMed Kiadó Kft.
4. Kosztolányi, G. and T. Decsi, eds. *A bizonyítékokon alapuló orvoslás tankönyve. A bizonyítékokon alapuló orvoslás gyógyszerészeti szempontjai*, ed. B. Lajos. 2002, PTE OEC, Pécs: Pécs. 55-87
5. Coll, J.R. Mega-trials: methodological issues and clinical implications. *Physicians Lond.* 1995 Mar-Apr 29(2) p96-100
6. Singer, J: *Az elemzések elemzése (metaanalízis)* Medical Tribune, 2005.10.27. (19)

14.3 A tudományos bizonyítékok szerepe a gyógyításban és a gyógyszerterápiánál

1. Greenhalgh T., How to read a paper. The basic of evidence based medicine, BMJ Publishing Group, 1997.
2. Light D.W., Effectiveness and efficiency under competition: Cochrane test, BMJ, 303, 1253-1254, 1991.
3. Mogyorósy G., A bizonyítékokon alapuló orvoslás a mindennapi orvosi gyakorlatban, Orvosi Hetilap, 140 (21), 1173-1177, 1999.
4. Sacket D.L., Richardson W.S., Rosenberg W., Haynes R.B., Bizonyítékokra alapozott gyógyítás, Golden Book Kiadó, Budapest, 1999.
5. Soroncz-Szabó T., A bizonyítékok hierarchiája II., Tényeken Alapuló Orvoslás, II (4), 61- 70, 2000.
6. Soroncz-Szabó T., A bizonyítékok hierarchiája I., Tényeken Alapuló Orvoslás, II (2), 3- 24, 2000.
7. Szabó Tamás Á., A bizonyítékokon alapuló orvoslásról, Tényeken Alapuló Orvoslás, I (3), 7- 13, 1999.
8. Sacket D.L., Richardson W.S., Rosenberg W., Haynes R.B., Bizonyítékokra alapozott gyógyítás, Golden Book Kiadó, Budapest, 1999.
9. Bereczki D., Bizonyítékokon alapuló orvoslás, Orvosi Hetilap, 140 (12), 643-646, 1999.
10. Botz L., A bizonyítékokon alapuló orvoslás gyógyszerészeti szempontjai c. fejezet, "A bizonyítékokon alapuló orvoslás tankönyve", szerk.: Kosztolányi Gy. és Decsi T.; 55-87. old., PTE OEC, Pécs, 2002.
11. Kerpel-Fronius Sándor, A bizonyítékokon alapuló gyógyszeres kezelés gyakorlata és problémái; LAM 2004;14(12):850-6.
12. Bond C. (Ed.), Evidence-based Pharmacy, Pharmaceutical Press, London, 2002.
13. Chiquette E., Posey L.M., Evidence-Based Pharmacotherapy, American Pharmacists Association (APhA) Publ., 2007.
14. Stephens M. (Ed.), Hospital Pharmacy, Pharmaceutical Press, London, 2006.
15. 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.
16. Bero L, Drummond R. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and disseminating systemic reviews of the effects of health care. JAMA 1995;274:1935-8.

17. Sackett DL, et al., Clinical epidemiology. A basic science for clinical medicine, 2nd edition. Boston: Little Brown; 1991.

14.4 Bizonyítékokon alapuló gyógyszerértékelés szakmai és gazdasági elemzésének új ismeretanyagai

1. Berezki D., Bizonyítékokon alapuló orvoslás, Orvosi Hetilap, 140 (12), 643-646, 1999.
2. Betléri I., Bizonyítékokon alapuló orvostudomány a klinikus szemszögéből, Orvosi Hetilap, 140 (50), 2813-2815, 1999.
3. Soroncz-Szabó T., A bizonyítékok hierarchiája III., Tényeken Alapuló Orvoslás, II (1), 3- 17, 2000.
4. West S., King V., Carey T.S. et al., Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence, Evidence Report, Assessment Number 47, AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), Publication No. 02-E016, 2002.
5. Field M.J., Lohr K.N. (editors), Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Clinical practice guideline: directions for a new program, Washington DC: National Academy Press, 1990.
6. McQuay H. et al., Using Numerical Results from Systematic Reviews in Clinical Practice, Ann Intern Med, 26 (9), 712-20, 1997.
7. Douglas G. Altman, Confidence intervals for the number needed to treat; BMJ Volume 317, 7 november 1998.
8. Friedland D.F. (Ed.), Evidence-Based Medicine, A Framework for Clinical Practice. Appleton & Lange, Stamford, 1998.
9. Botz L., Szűcs F., A bizonyítékokon alapuló orvoslás gyógyszerértékelési szempontjai és gyógyszerészeti vonatkozásai 1., Gyógyszerészet 52, 67-71., 2008.
10. Botz L., Szűcs F., A bizonyítékokon alapuló orvoslás gyógyszerértékelési szempontjai és gyógyszerészeti vonatkozásai 2., Gyógyszerészet 52, 195-200., 2008.
11. 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.

14.5 A Cochrane elemzés

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN 50 – A guideline developer's handbook Edinburgh, 2001. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
2. Furukawa TA, Streiner DL, Young LT, Kinoshita Y. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD001026. DOI:10.1002/14651858.CD001026.
3. Hetrick SE, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004851. DOI:10.1002/14651858.CD004851.pub2.
4. Furukawa T, McGuire H, Barbui C. Low dosage tricyclic antidepressants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003197. DOI:10.1002/14651858.CD003197.
5. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003012. DOI:10.1002/14651858.CD003012.pub2.
6. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004186. DOI: 10.1002/14651858.CD004186.pub2.
7. Moncrieff J, Churchill R, Drummond C, McGuire H. Quality rating scale for RCTs. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 10(3):126-33, 2001.
8. Hamilton, M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 23:56-62, 1960.
9. Montgomery, S.A. & Åsberg, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134:382-389, 1979.
10. Szűcs F., Botz L., A bizonyítékokon alapuló orvoslás gyógyszerértékelési szempontjai és gyógyszerészeti vonatkozásai 3. Amitriptilin alkalmazása depresszióban – egy Cochrane elemzés bemutatása. *Gyógyszerészet* 52, 329-335., 2008.

14.6 A gyógyszerterápia objektív értékelésére alkalmazott egyéb metodikák (SOJA, döntési fa)

1. Scott, M., et al., *Matrix models and STEPS: concluding remarks*. Expert Opin Pharmacother, 2007. **8 Suppl 1**: p. S65-7.
2. Brenninkmeijer, R. and R. Janknegt, *Application of SOJA and InforMatrix in practice: interactive web and workshop tools*. Expert Opin Pharmacother, 2007. **8 Suppl 1**: p. S49-55.
3. Janknegt, R., et al., *System of Objectified Judgement Analysis (SOJA) as a tool in rational and transparent drug-decision making*. Expert Opin Pharmacother, 2007. **8 Suppl 1**: p. S5-14.
4. Kosztolányi, G. and T. Decsi, eds. *A bizonyítékokon alapuló orvoslás tankönyve. A bizonyítékokon alapuló orvoslás gyógyszerészeti szempontjai*, ed. B. Lajos. 2002, PTE OEC, Pécs: Pécs. 55-87.
5. Edgar, L., et al., *ACE inhibitors for the treatment of hypertension drug selection by means of the SOJA method*. Rev Recent Clin Trials, 2011. **6(1)**: p. 69-93.
6. Sanchez, L.A. and J.T. Lee, *Applied pharmacoeconomics: modeling data from internal and external sources*. Am J Health Syst Pharm, 2000. **57(2)**: p. 146-55; quiz 155-6.
7. Kessler, J.M., *Decision analysis in the formulary process*. Am J Health Syst Pharm, 1997. **54 Suppl 1**: p. S5-8.
8. Kaló, Z., A. Inotai, and L. Nagyjánosi, eds. *Egészség-gazdaságtani fogalomtár I. Egészségügyi technológiák gazdasági elemzése*. 2009, Professional Publishing Hungary Kft. .
9. Basskin, L., ed. *Practical Pharmacoeconomics*. 1998, Advanstar Communications Inc.
10. Sackett, D., et al., eds. *„Bizonyítékra alapozott gyógyítás” „Evidence – based medicine (EBM)” „Miként végezzük és tanítsuk?”*. 1999, Harcourt Brace & Company Ltd. .

14.7 A különböző elemzések során kapott eredmények adaptálása és a bemutatott módszerek előnyei és hátrányai

1. Simon K., Az evidence based medicine elvei: érdekek és fonák jelenségek, Orvosi Hetilap, 141 (15), 771-776, 2000.
2. West S., King V., Carey T.S. et al., Systems to Rate the Strength of Scientific Evidence, Evidence Report, Assessment Number 47, AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), Publication No. 02-E016, 2002.
3. Gődény Sándor, Minőségbiztosítás és minőségfejlesztés az orvosi gyakorlatban – 2. rész – Bizonyítékokon alapuló orvoslás; Orv. Hetil., 153, 137-143, 2012.
4. Erich H. Leowy, Ethics and Evidence-Based Medicine: Is There a Conflict?; www.medscape.com; 2007.
5. Cristopher A.K.Y. Chong, George Tomlinson, Lisa Chodirker, Nassi Figdor, Mark Uster, Gary Naglie, Murray D. Krahn, An unadjusted NNT was a moderately good predictor of health benefit; Journal of Clinical Epidemiology 59, 224-233, 2006.
6. Suzanne Albrecht, PharmD: Evidence-based Medicine in Pharmacy Practice; US Pharmacist, 34(10):HS14-HS18 © 2009.
7. Stang A., Poole C., Bender R.: Common problems related to the use of number needed to treat; Journal of Clinical Epidemiology 63 820-825, 2010.
8. Schlesselman L.S., Incorporation of Evidence-Based Medicine Into Daily Practice; American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), 2005. (letöltés: 2014.01.25; www.medscape.com/viewarticle/496652)
9. Smeets L, Haines A, Ebrahim S. Number needed to treat derived from meta-analyses – sometimes informative, usually misleading. BMJ; 318:1548-51., 1999.
10. Smith R. What clinical information do doctors need? BMJ;313:1062-8., 1996.
11. Haynes RB., Advances in evidence-based information resources for clinical practice. J Pharmaceutical Care in Pain and Symptom Control;7:35-49., 1999.
12. Greenhalg T., "Is my practice evidence-based?" (editorial). BMJ;313:957, 1996.

14.8 Internetes adatbázisok megismerése, szakmai hitelesség ismérvei

1. Botz L. és Szűcs F., A bizonyítékokon alapuló orvoslás gyógyszerértékelési szempontjai és gyógyszerészeti vonatkozásai 2. rész. Gyógyszerészet 52. 195-200. (2008)
2. Soroncz-Szabó T., A bizonyítékok és a végpontok hierarchiája. LAM 11 (6-7): 474-488. (2001)
3. Sackett D.L., Richardson W.S., Rosenberg W., Haynes B.R. Bizonyítékokra alapozott gyógyítás – Evidence Based Medicine Golden Book (1999)
4. The Cochrane Library (John Wiley & Sons, Inc.): <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004002/frame.html> (megjelenítve 2012-nov)
5. Pitkin R.M., Branagan M.A. és Burmeister L.F., Accuracy of data in abstracts of published research articles. JAMA 281:1110-1111. (1999)
6. Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B. és mtsai. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 324(12):781-8. (1991)
7. Schulz K.F., Chalmers I., Hayes R.J., és mtsai. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 273: 408-412. (1995)

14.9 Internetes adatbázisok alkalmazása egyedi gyógyszerterápiás problémák megoldására: az adatbázisok találati listaelemeinek rövid kritikus értékelése

1. Botz L. és Szűcs F., A bizonyítékokon alapuló orvoslás gyógyszerértékelési szempontjai és gyógyszerészeti vonatkozásai 2. rész. Gyógyszerészet 52. 195-200. (2008)
2. Soroncz-Szabó T., A bizonyítékok és a végpontok hierarchiája. LAM 11 (6-7): 474-488. (2001)
3. Sackett D.L., Richardson W.S., Rosenberg W., Haynes B.R. Bizonyítékokra alapozott gyógyítás – Evidence Based Medicine Golden Book (1999)
4. The Cochrane Library (John Wiley & Sons, Inc.): <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004002/frame.html> (megjelenítve 2012-nov)
5. Pitkin R.M., Branagan M.A. és Burmeister L.F., Accuracy of data in abstracts of published research articles. JAMA 281:1110-1111. (1999)
6. Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B. és mtsai. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 324(12):781-8. (1991)
7. Schulz K.F., Chalmers I., Hayes R.J., és mtsai. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 273: 408-412. (1995)

14.10 Gyakorlati klinikai kérdésre adott mintaelemzés: A BAO elveken nyugvó Cochrane elemzés bemutatása a közönséges meghűlés antibiotikum-terápia példáján

1. Botz L., Hornyák J., Antibakteriális gyógyszerkészítmények felhasználásának hazai trendjei I., II., *Therapia antimicrobialis*, I (1), 27-37, 2000; II (3), 39-45, 2001.
2. File T.M., Tan J.S., Plouffe J.F.P., Közösségben szerzett pneumóniák, *Orvostovábbképző Szemle*, IV. (5), 14-24, 1997.
3. Graber H., Antibiotikum-fogyasztás Magyarországon, *Lege Artis Medicine*, 7 (9), 552-556, 1997.
4. Janknegt R., Broek P.J., Kullberg B.J., Stobberingh, Glycopeptides: Drug selection by means of the SOJA method, *European Hospital Pharmacy*, 3 (4), 127-135, 1997.
5. Janknegt R., Wijnands W.J.A., Stobberingh, Antibiotics in lower respirator tract infections, *European Hospital Pharmacy*, 2 (2), 64-71, 1996.
6. Ludwig E., Légúti infekciók antibiotikum kezelése az otthon szerzett pneumonia, *Gyógyszereink*, 46, 89-95, 1996.
7. Meyers B.R., *Antimicrobial Therapy Guide, Antimicrobial Prescribing*, Newtown USA, 1998.
8. Paladino J.A., Pharmacoeconomics of antimicrobial therapy, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 56 (Suppl 3), S25-28, 1999.
9. Papp I., Alsólégúti infekciók szekvenciális antibakteriális terápiája, *Medicus Universalis*, XXVIII/1, 21-25, 1995.
10. Princz Gy., A területen szerzett tüdőgyulladások a 90-es évek végén, *Orvostovábbképző Szemle Különszám (Ősz)*, 1997.
11. Strausz J., Az antibakteriális kezelés szerepe a krónikus bronchitis terápiájában, *Kórház*, V (4), 1717-18, 1998.
12. Ternák G., Almási I., Antibiotikum felhasználási szokások és a levonható költséghatékonysági tanulságok, *Gyógyszerészet*, 42, 39-42, 1998.
13. Tyrrel F.T.O. Antivirals for the common cold (Cochrane Review), *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001.
14. Arroll B, Kenealy T, Antibiotics for the common cold, *The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library*, JohnWiley & Sons, Ltd., Issue 6, 2013.

14.11 Gyakorlati klinikai kérdésre adott mintaelemzés: Az antidepresszáns készítmények SOJA értékelése

1. Downing, N.S., et al., *Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005-2012*. JAMA, 2014. 311(4): p. 368-77.
2. Janknegt, R., et al., *System of Objectified Judgement Analysis (SOJA) as a tool in rational and transparent drug-decision making*. Expert Opin Pharmacother, 2007. 8 Suppl 1: p. S5-14.
3. Scott, M., et al., *Matrix models and STEPS: concluding remarks*. Expert Opin Pharmacother, 2007. 8 Suppl 1: p. S65-7.
4. Brenninkmeijer, R. and R. Janknegt, *Application of SOJA and InforMatrix in practice: interactive web and workshop tools*. Expert Opin Pharmacother, 2007. 8 Suppl 1: p. S49-55.
5. Kosztolányi, G. and T. Decsi, eds. *A bizonyítékokon alapuló orvoslás tankönyve. A bizonyítékokon alapuló orvoslás gyógyszerészeti szempontjai*, ed. B. Lajos. 2002, PTE OEC, Pécs: Pécs. 55-87.
6. Brenninkmeijer, R., et al., *InforMatrix as an alternative tool in rational and transparent drug-decision making*. Expert Opin Pharmacother, 2007. 8 Suppl 1: p. S31-6.
7. Scott, M., et al., *Safe Therapeutic Economic Pharmaceutical Selection (STEPS): development, introduction and use in Northern Ireland*. Expert Opin Pharmacother, 2007. 8 Suppl 1: p. S57-63.
8. Smith, D., et al., *Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis*. Br J Psychiatry, 2002. 180: p. 396-404.
9. Mallick, R., et al., *Depression-free days as a summary measure of the temporal pattern of response and remission in the treatment of major depression: a comparison of venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and placebo*. J Clin Psychiatry, 2003. 64(3): p. 321-30.
10. van den Broek, W.W., et al., *Efficacy of venlafaxine compared with tricyclic antidepressants in depressive disorder: a meta-analysis*. J Psychopharmacol, 2009. 23(6): p. 708-13.
11. Papakostas, G.I., C.H. Homberger, and M. Fava, *A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder*. J Psychopharmacol, 2008. 22(8): p. 843-8.
12. Gartlehner, G., et al., *Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians*. Ann Intern Med, 2008. 149(10): p. 734-50.
13. Cipriani, A., et al., *Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis*. Lancet, 2009. 373(9665): p. 746-58.

14. Svensson, S. and P.R. Mansfield, *Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera?* Psychother Psychosom, 2004. 73(1): p. 10-6.
15. Derivan, A.T., *Antidepressants: can we determine how quickly they work? Issues from the literature.* Psychopharmacol Bull, 1995. 31(1): p. 23-8.
16. Leinonen, E., et al., *Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group.* Int Clin Psychopharmacol, 1999. 14(6): p. 329-37.
17. Wheatley, D.P., et al., *Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group.* J Clin Psychiatry, 1998. 59(6): p. 306-12.
18. Benkert, O., A. Szegedi, and R. Kohlen, *Mirtazapine compared with paroxetine in major depression.* J Clin Psychiatry, 2000. 61(9): p. 656-63.
19. Leonard, B.E., *Toxicity of antidepressants in overdose.* Int J Clin Pharmacol Res, 1989. 9(2): p. 101-10.
20. Henry, J.A., C.A. Alexander, and E.K. Sener, *Relative mortality from overdose of antidepressants.* BMJ, 1995. 310(6974): p. 221-4.
21. Buckley, N.A. and P.R. McManus, *Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data.* BMJ, 2002. 325(7376): p. 1332-3.
22. Waring, W.S., A.M. Good, and D.N. Bateman, *Lack of significant toxicity after mirtazapine overdose: a five-year review of cases admitted to a regional toxicology unit.* Clin Toxicol (Phila), 2007. 45(1): p. 45-50.
23. Power, A., *Drug treatment of depression. Citalopram in overdose may result in serious morbidity and death.* BMJ, 1998. 316(7127): p. 307-8.
24. Hale, A.S., *Citalopram is safe.* BMJ, 1998. 316(7147): p. 1825.

14.12 Gyakorlati klinikai kérdésre adott mintaelemzés: Terápiás alternatívák klinikai hatékonyságának összevetése a herpes labialis (ajakherpesz) kezelésénél

1. Arduino, P.G. and S.R. Porter, *Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features*. J Oral Pathol Med, 2008. **37**(2): p. 107-21.
2. Fatahzadeh, M. and R.A. Schwartz, *Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management*. J Am Acad Dermatol, 2007. **57**(5): p. 737-63; quiz 764-6.
3. Valló, Á., *Ha a beteg kérdez...* 2002, Budapest: Galenus.
4. Boon, R., et al., *Penciclovir cream for the treatment of sunlight-induced herpes simplex labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Penciclovir Cream Herpes Labialis Study Group. Clin Ther, 2000. **22**(1): p. 76-90.
5. Cunningham, A., et al., *Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis*. J Clin Virol, 2012. **53**(1): p. 6-11.
6. Paterson, J. and M. Kwong, *Recurrent Herpes Labialis - Assessment and Non-prescription Treatment*. Canadian Council on Continuing Education in Pharmacy, 2008: p. 1-25.
7. Soós, G. and I. Kovács, *Öngyógyítás vírusos bőrbetegségeknél*. Gyógyszerészet, 2007. **51**(11): p. 678-680.
8. Krinsky, D.L. and R.R. Berardi, *Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care*. Vol. 17. 2011: American Pharmacists Association.
9. Diezel, W., et al., *Efficacy of tromantadine and aciclovir in the topical treatment of recurrent herpes orofacialis. Comparison in a clinical trial*. Arzneimittelforschung, 1993. **43**(4): p. 491-6.
10. Makleit, L. and M. Nagy, *[Clinical comparison of two topical antiviral ointments in herpes]*. Orv Hetil, 1995. **136**(8): p. 417-9.
11. Elish, D., F. Singh, and J.M. Weinberg, *Therapeutic options for herpes labialis, II: Topical agents*. Cutis, 2004. **74**(1): p. 35-40.
12. Worrall, G., *Herpes labialis*. Clin Evid (Online), 2009. **2009**.
13. Megyes, N., *A herpes labialis kezelése a gyakorlatban - Gyógyszeres és alternatív terápiás lehetőségek ismertetése és felhasználói vélemények elemzése online blog/fórum bejegyzések vizsgálatával*, in *Gyógyszerészeti Intézet 2013*, Pécsi Tudományegyetem ÁOK Gyógyszerész tudományi Szak: Pécs.
14. Tomblin, F.A., Jr. and K.H. Lucas, *Lysine for management of herpes labialis*. Am J Health Syst Pharm, 2001. **58**(4): p. 298-300, 304.

15. Elish, D., F. Singh, and J.M. Weinberg, *Therapeutic options for herpes labialis: experimental and natural therapies*. *Cutis*, 2005. **76**(1): p. 38-40.
16. Gaby, A.R., *Natural remedies for Herpes simplex*. *Altern Med Rev*, 2006. **11**(2): p. 93-101.
17. Carson, C.F., K.A. Hammer, and T.V. Riley, *Melaleuca alternifolia (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties*. *Clin Microbiol Rev*, 2006. **19**(1): p. 50-62.
18. Carson, C.F., et al., *Melaleuca alternifolia (tea tree) oil gel (6%) for the treatment of recurrent herpes labialis*. *J Antimicrob Chemother*, 2001. **48**(3): p. 450-1.
19. Szendrei, K. and A. Vasas, *Növényi vírusgátlók 1. rész Herpeszvírusokat gátló növények és növényi hatóanyagok*. *Gyógyszerészet*, 2007. **51**(7): p. 415-422.
20. Hoheisel, O., *The effects of Herstat (3% propolis ointment ACF) application in cold sores: A double-blind placebo-controlled clinical trial*. *Journal of Clinical Research*, 2001. **4**: p. 65-75.
21. Karlsmark, T., et al., *Randomized clinical study comparing Compeed cold sore patch to acyclovir cream 5% in the treatment of herpes simplex labialis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008. **22**(10): p. 1184-92.