

Az evidenciákon alapuló klinikai vizsgálat típusok

2009. November. 9.

A tudományos tények, bizonyítékok típusai

| Minőségi kategóriák | Tudományos bizonyítékok |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I. | Erős tudományos bizonyíték, amely legalább egy, tökéletesen kivitelezett, megfelelő méretű randomizált kontrollált vizsgálatból (RCT), vagy több kisebb RCT meta-analíziséből származik |
| II-1. | Tudományos bizonyíték, amely jól megtervezett, nem randomizált kontrollált vizsgálatból származik |
| II-2. | Tudományos bizonyíték, amely jól megtervezett, kohorsz vagy eset-kontroll (case-control) analízisből, és lehetőleg több centrumtól vagy kutatócsoporttól származik |
| II-3. | Tudományos bizonyíték, amely esettanulmányokból illetve jelentős eredményre vezető nem kontrollált felmérésből származik |
| III. | Vezető szakmai szervezetek klinikai tapasztalatokon alapuló véleménye, leíró tanulmányok vagy szakértői csoportok véleménye |
| IV. | Nem megfelelő, metodikai problémákkal terhelt (esetszám, nem eléggé átfogó, follow-up) vagy egymásnak ellentmondó tudományos bizonyítékok |

Forrás: Az „US Preventive Services Task Force”(1989) ajánlása alapján

A tudományos tények/bizonyítékok forrásai: az információ

- A szükséges tudományos információ megtalálásához → a megválaszolandó kérdést kell helyesen feltenni
- **Fontos!** A megfogalmazott kérdés a végeredményre vonatkozzon, és ne az ún. **köztes eredményre**, amelynek kapcsolata a végeredménnyel sokszor nem közvetlen, bizonytalan, nem ismert.

Közbülső eredmény

(Surrogate outcome)

- *Olyan, vizsgálattal vagy beavatkozással kapcsolatos paraméter, amely általában könnyen mérhető (pl.: Se-koleszterin, csonttömeg, vérnyomás) és amely kapcsolatban lehet a beavatkozással elért kívánt végső eredménnyel (pl.: mortalitás csökkentése), sok esetben azonban a valós eredményhez való viszonya ismeretlen. Ezért minden egyes esetben, során nem csak azt kell vizsgálnunk, hogy az eredmény fel van-e tüntetve az adott tanulmányban, hanem azt is, hogy a feltüntetett eredmény valós vagy közbülső eredmény-e.*

Szisztematikus elemzés – 1.

- A szükséges információk áttekintésének célszerű módja, amelynek során a rendelkezésre álló releváns bizonyíték/tény összegyűjthető, a publikálás helyétől és idejétől függetlenül pl.: elektronikus adatbázisok

Szisztematikus elemzés -2.

- *A tudományos felmérésekből származó tények/bizonyítékok keresése, vizsgálata, értékelése és szintézise szigorú tudományos módszerek szerint történik, amelyet részletesen le kell írni a jelentésben. A szisztematikus elemzések végzésének célja olyan, minden szempontból megfelelő és hibamentes jelentés készítése, amely az orvostudománnyal és az egészségügyi ellátásokkal kapcsolatos döntésekhez megbízható alapot biztosít.*

Metaanalízis

- *Nagy mennyiségű, egyedi felmérés eredményének összesített statisztikai analízise, az eredmények integrálása céljából.*
- *Különböző szintű és sokszor ellentmondó tudományos tényeket/bizonyítékokat tartalmazó tanulmányokból, valid információ nyerése.*

Megfelelőség

Elemezni kell:

- Az összes publikáció/információ szakmai fontosságát
- Módszertani pontosságát
- Levont tanulságok korrektségét
- Mindezekben belül a tanulmány validását (külső, belső)

A vizsgálat validitása

A tanulmányba bevont:

- Populáció – homogenizáció, az alapvető jellemzők összehasonlíthatósága, a randomizáció megfelelősége, a vizsgálatból kimaradók (drop-out) aránya, a követés (follow-up) megfelelősége, esetszáma, hossza, alcsoportok és azok elemszáma
- Beavatkozás – dokumentáció, standardizáció a kontroll csoport megfelelőség, egyidejű más beavatkozások jelenléte, hiánya, placebo kontroll
- Hatás – vak kísérlet, releváns eredmény meghatározása, vak eredmény felmérés, a követés módszertani megfelelősége
- Az adatok analízisének és prezentációjának megfelelőségét

Relevancia

- Meg kell vizsgálni, hogy a keresés végén ténylegesen rendelkezésünkre áll-e a szükséges információ.
- A klinikai vizsgálatok (főleg az RCT) speciális kritériumokat használnak a vizsgálatba kerülő populáció összeállítására pl.: a résztvevők kora, neme, az alkalmazott beavatkozás különböző lehet, a választott végpont is más lehet.

Randomizált klinikai vizsgálat

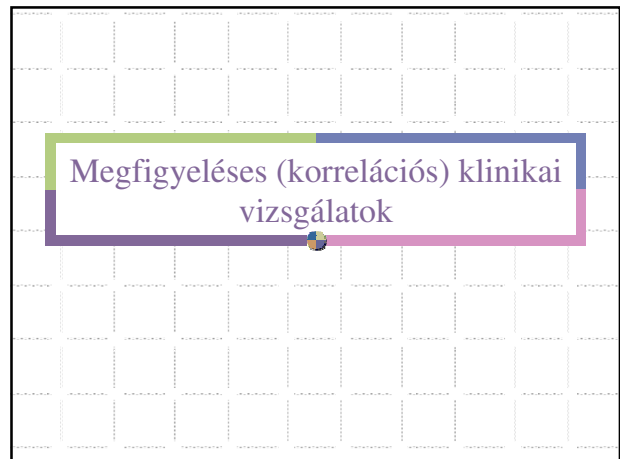
(Randomized clinical trial - RCT)

- *Olyan kísérleti vizsgálat, amelyben egy egészségügyi beavatkozás biztonságosságának és/vagy hatásosságának vizsgálata során véletlenszerűen két csoportba, a kísérleti és a kontroll csoportba sorolják a résztvevőket, és összehasonlítják a két csoportban elért eredményeket.*

Orvosi kutatások felosztása

1. Megfigyeléses vagy korrelációs vizsgálatok – a személyeket megfigyeljük, róluk adatokat gyűjtünk, mintáikon méréseket végzünk, majd azok elemzésének eredményeire alapozzuk a következtetést
2. Kísérlet, beavatkozás is történik a vizsgálat során – megfigyeljük a kezelés hatását, következtetéseinket a változások mértékére alapozzuk

| Beosztás | Vizsgálat típusa | Megjegyzés |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Megfigyeléses vizsgálatok | | |
| | 1. Esetsorozat-vizsgálatok | Leíró, hipotézist generáló |
| | 2. Keresztmetszeti vizsgálatok | Leíró, hipotézist generáló (diagnosztikai döntéshozatal támogatása, súlyosság besorolása, mechanizmusok felvetése, ajánlások megfogalmazása) |
| | 3. Eset-kontroll vizsgálatok | Leíró, hipotézist vizsgáló (betegség okainak feltárása, rizikó tényezők azonosítása) |
| | 4. Kohorsz vizsgálatok | Követéses, hipotézist vizsgáló (betegség okainak, rizikófaktorainak feltárása, természetes lefolyás leírása, prognosztikai tényezők azonosítása) |
| Klinikai kísérletek (beavatkozással járó vizsgálatok) | | |
| | 1. Parallel kontrollos kísérletek | Randomizált Nem randomizált |
| | 2. Önkontrollos kísérletek | Önkontrollos Keresztzetett kontrollos |
| | 3. Külső kontrollos kísérletek | Történelmi kontroll |
| Metaanalízis | | Több vizsgálat összegző elemzése |



1. Esetsorozat-vizsgálatok (case-series study)

- Több beteg kórtörténetét, jellemzőit, adatait dolgozzák fel
- Kontroll, ill. referenciacsoport nincs
- Kérdésfeltevés, hipotézis vizsgálat nincs
- Az adott betegség pontos leírásával azt a kérdést válaszolják meg: **mi a jellemző?**
- A vizsgálat jellege. pillanatfelvétel szerű, keresztmetszeti, leíró

2. Keresztmetszeti vizsgálatok (cross-sectional study)/felmérés (survey)/Prevalencia tanulmány

- Egy adott jellegzetesség, jól meghatározott, részletesen jellemzett, pillanatfelvétel szerű, keresztmetszeti, leíró felmérésére szolgál
- Jól definiált (pl.: labor paraméter, emberek véleménye, attitűdje – ezek a **survey** jell. vizsg. – kérdőíves adatgyűjtés, személyes interjú), nagyobb mintaszámú csoport kerül beválogatásra
- Részletes, nagy esetszámú vizsgálatok, alscsoportok képzésére van lehetőség, azok összehasonlíthatóságával
- Nem cél az új hipotézis vizsgálat, következő kérdésre ad választ: **mi történik, mi jellemző?**

3. Eset-kontroll vizsgálatok (case-control study)

- Két vizsgálati csoport, melyeket beválasztási kritériumok alapján alakítanak ki
- A beválogatott személyek aktuális és korábbi állapotának felmérésevel olyan tényezők azonosítása a múltban, amelyek az adott állapotra jellemzőek → **rizikófaktorok**, amelyek genetikai v. környezeti tényezők, v. a kettő kombinációi
- Cél: a betegséggel kapcsolatot mutató (azzal asszociálódó) rizikótényezők feltárása
- A következő kérdésre ad választ: **mi történt?**
- **Retrospektív** néven is emlegetik, mert visszafelé tekintve történik a vizsgálat

4. Kohorsz vizsgálatok (cohort study)

- Jellemző, az időben való előrettekintés (prospektivitás), azaz a betegek nyomon követése
- A betegség időbeli lefolyásának jellemzése, a mögötte álló okok feltárására
- A vizsgálat kezdetén definiálni kell a vizsgált személyeket és a megfigyelni kívánt eseményeket, ekkor még nem lehet tudni, hogy ki az eset és ki a kontroll, ez csak a követés során derül ki
- A kohorsz vizsgálatokban a betegséggel kapcsolatos eseményeket (events, outcomes) mérik fel, akár egymás után többször is
- Típusosan a következő kérdésre kaphatunk választ: **mi fog történni? mi okozza a betegséget?**

Történelmi kohorsz vizsgálat

- A betegek követése nem ma kezdődik és a jövőben fejeződik be, már korábban megvalósult pl.: kórlapok utólagos elemzése
- **Fontos!** A vizsgálat megkezdése előtt pontosan kell definiálni az elemzett csoportot és a vizsgálni kívánt események sorát

Beavatkozással járó (experimentális) klinikai kísérletek (clinical trials)

Parallel kontrollos klinikai vizsgálat

- Legjobban megalapozott következtetéseket azon kísérletekből lehet levonni, amelyekben **független**, a tesztcsoporttal (egy paramétertől eltekintve) teljesen megegyező kezelt csoport képezi a kontrollt
- A vizsgálati személyek besorolása a lehetséges kezelési ágakra véletlenszerűen történik → **randomizált klinikai vizsgálatról** van szó
- Ha a kezelő és a beteg sem tudja melyik csoportba tartozik → **kettős vak vizsgálatról** van szó
- Ha a beteg nem, de a kezelő tudja, hogy a beteg mely csoportba tartozik → **vak vizsgálatról** van szó

Önkontrollos tanulmányok

- A vizsgált személyek betegségének állapotát felméri az indulási periódusban, majd a betegek kezelést is kapnak a tesztidőszakban, ezalatt is méri a betegség állapotát → **a biológiai varianciát csökkenti**

Keresztezett kontrollos vizsgálat

(crossover-study)

- Önkontrollos és a parallel kontrollos vizsgálatok kombinációja
- A két kezelési ágba tartozó személyeket, a vizsgálat bizonyos pontján megcserélik

Kontroll nélküli klinikai kísérletek

- Nem alkalmasak precíz következtetések megfogalmazására
- Leíró jellegű vizsgálatok, a beavatkozás utáni eseményeket írják le

Metaanalízis

- „Meta” – későbbi, magasabb szintű ismeretekre utal
- Következései: a már publikált tanulmányok feldolgozása, eredményeik egyesítése alapozza meg
- Első lépés: hipotézis felállítása, és a megválaszolni kívánt kérdés pontos megfogalmazása

Kérdéstípusok, statisztikai próbák áttekintése

| A csoportok száma, jellege, a kérdés típusa | A statisztikai teszt neve (paraméteres/nem paraméteres) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Van-e különbség folytonos változók két független csoportja között? | 2t-teszt/Mann-Whitney-teszt |
| Folytonos eloszlású változó egyetlen mintájának eltérése a referenciaértéktől | Egymintás t-teszt speciális esete |
| Van-e különbség folytonos változók két összetartozó csoportja között? | Egymintás t-teszt/Wilcoxon-teszt |
| Van-e különbség folytonos változók több mint 2, független csoportja között? | Varianciaanalízis/Kruskal-Wallis-teszt |
| Van-e különbség folytonos változók több mint 2, összetartozó csoportja között? | Repeated measures ANOVA/Friedman-teszt |
| Van-e összefüggés két változó között? | Korreláció, regresszió |
| Van-e különbség két kategória változó független csoportja között? | Fisher-féle egzakt teszt vagy chi-négyzet teszt |
| Van-e különbség két kategória változó csoportja között, ha a változó(k)nak nem csak kétféle értéke lehet? | Chi-négyzet teszt vagy chi-négyzet teszt for trend |
| Mi az optimális vágópont a „negatív” és „pozitív” között? | ROC analízis |
| Van-e különbség a túlélési időkből? | Kaplan-Meier-analízis, long-rank teszt |
| Elegendő-e a vizsgálat statisztikai ereje? | Power-analízis |

Irodalom

1. Bodzsár, É., Zsákai, A. (2004): Humánbiológia Gyakorlati kézikönyv, ELTE Eötvös Kiadó, Budapest, 2004.
2. Brook, R.H., Kamberg, C.J. Mayer-Oakes, A. és mtsai. (1990): Appropriateness of acute medical care for the elderly; an analysis of the literature, Health Policy, 1990; 14:224-242.
3. Gulácsi, L. (1999): Klinikai kiválóság; technológiaelemzés az egészségügyben, Springer, 1999
4. Lohr, K.N., Eleazer, K. és Mauskopf, J. (1998): Health policy issues and applications for evidence based medicine and clinical practice guidelines, Health Policy 1998;46:1-19.
5. Ovreteit, J. (1998): Evaluating health interventions, Open University Press, Buckingham, Philadelphia, 1998.
6. Prohászka, Z., Füst, Gy., Dinya E. (2009): Biostatistika a klinikumban Alapfogalmak és módszerek használata feladatok megoldására, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009.
7. Sackett, D.L., Richardson, W.S., Rosenberg, W. és mtsai. (1997): Evidence-based medicine, Churchill Livingstone, 1997.



Köszönöm a
figyelmet!