

Od badań do wytycznych

Prof.dr hab.n.med.
Jerzy Kruszewski

Kierownik Kliniki Chorób
Infekcyjnych i Alergologii, WIM
w Warszawie

G Ł O S W D Y S K U S J I

From research to guidelines

Coraz częściej publikowane są pogłębione analizy badań z wdrażania wytycznych dotyczących postępowania w chorobach alergicznych i astmie. Rok 2010 był w tym zakresie szczególnie ponieważ mocniej zwrócono uwagę na ważne problemy systemów tworzenia wytycznych, mające znacznie dla ich wdrażania.

Kruszewski J.: Od badań do wytycznych. *Alergia*, 2011, 2: 7-10

Przetwarzanie wiedzy pierwotnej

Jak wiadomo współczesne wytyczne, stanowiska, zalecenia i procedury powstają w wyniku przetwarzania wiedzy pochodzącej z realizacji wysokiej jakości badań klinicznych (badania pierwotne) podejmujących problemy diagnostyki, profilaktyki i leczenia o różnym, choć zwykle istotnym znaczeniu dla lekarza praktyka.

Bardzo często jednak kryteria wysokiej jakości abstrahują od merytoryki, mają tylko formalny charakter i zawierają wiele luk umożliwiających błędną interpretację, brak obiektywizmu, stronniczość lub zwykłe nadużycia w formułowaniu wniosków. Ogólnie biorąc, wiarygodne badania pierwotne mają dostarczać dowodów, że określone działanie jest słuszne i może być po odpowiednim opracowaniu rekomendowane w wytycznych, co jest głównym postulatem medycyny bazującej na dowodach. Przetwarzanie pierwotnej wiedzy medycznej dostarczającej dowodów, jest obecnie uznawane za działalność naukową choć, mimo wielu propozycji, nie ma dotąd jednolitych, ogólnie przyjętych zasad w tym zakresie. Na tym etapie również nie udaje się unikać okresowych tendencji, subiektywnego podejścia i określonych mód i preferencji, wynikających choćby z powodu coraz lepiej poznawanych predyspozycji ludzkiej psychiki widocznych również w działaniu współczesnych gremiów naukowców (1).

Przetwarzanie pierwotnej wiedzy medycznej stało się obecnie bardzo popularne i zaczyna się nim zajmować coraz większa liczba badaczy o uznanym oryginalnym dorobku, którzy w poprzednich latach byli często współautorami wielu badań pierwotnych. Najczęściej chodzi o sumowanie wiedzy na określony temat, co ma czynić dowód bardziej wiarygodnym. Do tego sumowania wykorzystuje się narzędzie statystyczne zwane metaanalizą. Jest to wspaniałe narzędzie, ale jak każdy racjonalny sposób, ma wiele wad budzących sporo zastrzeżeń. W ostatnim czasie podkreśla się mocno problemy etyczne przy wykonywaniu metaanaliz (2). Mogą one mieć istotny wpływ na jej wnioski, a te potem służą opracowywaniu wytycznych. Rzadko bowiem badania kwalifikowane do metaanalizy dotyczą identycznie zakwalifikowanych chorych, definicji chorób i określenia punktu końcowego. Największe trudności, mogące mieć wpływ na ostateczne wnioski, powstają na poziomie definiowania kryteriów przeglądu systematycznego badań i szczegółowych zasad ich dalszej selekcji. Autorom zwykle zależy na zwiększaniu

populacji chorych, co podobnie jak działanie w odwrotnym kierunku – w prowadzenie ograniczeń co do jej liczności, może preferować określone wnioski dalekie od obiektywizmu. Istnieją przykłady zmiany wniosków w kolejnych uaktualnieniach metaanalizy po uwzględnieniu kolejnych badań na ten temat (niekiedy jednak wykonanych przy użyciu nieco innej metodologii). Jak sądzą wspomniani Roseman i wsp. na etapie kwalifikacji badań do metaanaliz dotyczących metod diagnostycznych i terapeutycznych możliwa jest nieetyczna stronniczość autorów, zatem korzystne byłoby składanie przez nich deklaracji konfliktu interesów (2). Problemy te w tym aspekcie są również dyskutowane w naszym kraju (3). Ale moim zdaniem widzenie przyczyny błędów tylko w stronniczości naukowców i ekspertów uwarunkowanej współpracą ze sponsorem nie wyczerpuje problemu, wręcz odwraca uwagę od zasadniczych przyczyn. Niewątpliwie, prace bazujące na analizach badań pierwotnych (metaanalizy) są obecnie chętnie publikowane, a opracowywane na ich podstawie dokumenty na pewno, choć w różnym stopniu, ułatwiają pracę współczesnego lekarza. Ułatwiają też dostęp do najnowszej wiedzy medycznej, jej zrozumienie i zastosowanie praktyczne. Niestety, należy to też zauważyć, że rodzą też schematyzm, rutynę, unifikację, formalizm, biurokrację i niekiedy też – całkiem zbędne potrzeby. Jest to trudne do pogodzenia z realizacją innych szczytnych haseł o indywidualnym i podmiotowym traktowaniu chorego.

Inflacja wytycznych

Można powiedzieć, że współcześnie pojawiła się moda na wytyczne i istnieje na nie duże zapotrzebowanie nie tylko ze strony lekarzy ale również organizatorów ochrony zdrowia. Wyniki, zarówno dużych wielośrodkowych badań oraz metaanaliz, jak i publikacje wytycznych i ich uaktualnień, stanowią zwykle najważniejsze wydarzenia na światowych kongresach alergologicznych i są chętnie publikowane przez renomowane czasopisma. Tak było w ostatnich latach. Skomplikowana wiedza wynikająca z tych badań była, jest i w dającej się przewidywać przyszłości będzie wykorzystywana również do opracowywania bardziej „strawnych” dla praktyków stanowisk o światowym zasięgu np. na temat chorób alergicznych i astmy – GINA, GOID i ARIA (4, 5, 6). Cieszą się one dużą popularnością wśród lekarzy i obecnie są przynajmniej raz w roku uaktualniane, co jest potem tematem wielu zdarzeń edukacyjnych dla lekarzy. Jednak Komitet Naukowy GINA do stycznia 2011 roku nie opublikował uaktualnienia na rok 2010 i na witrynach internetowych można znaleźć dokument informujący tylko o wyszukany w wyszukiwarce PubMed piśmiennictwie, które będzie uwzględnione w tym uaktualnieniu, obejmujące aż 327 pozycji, wśród których tylko niewiele odnosi się do zadań jakie komitet wyznaczył sobie na przyszłość przy okazji publikacji uaktualnienia w 2009 roku. Podkreśla to trudności w planowaniu zadań nawet przez tak kompetentne gremia. Ale nie brakuje innych stanowisk dotyczących chorób alergicznych i astmy o światowym wydźwięku. Wszystkie one już były, są lub będą zmieniane z powodu postępu wiedzy (publikowania nowych badań), a niekiedy też z uwagi na zmianę sposobu opracowywania. Światowe wytyczne zalecają tworzenie regionalnych wytycznych, uwzględniających miejscowe tradycje i uwarunkowania systemów opieki zdrowotnej, przez co liczba tego typu opracowań rośnie z roku na rok.

Do 1989 roku opracowano tylko kilka wytycznych dotyczących astmy, a w latach 2000-2009 opracowywano ich ok. 15/rok. W latach 2005-2009 opublikowano aż ok. 100 różnych wytycznych dotyczących astmy. Nie jest możliwe aby je wszystkie poznać, pamiętać i stosować w praktyce – konieczny jest wybór.

Wady wytycznych

Wraz z dość powszechną i trzeba przyznać, początkowo, mało refleksyjną aprobatą dla obecnego trendu do tworzenia wytycznych postępowania lekarskiego, pojawiali się też ich

krytycy. Ich uwagi zwykle marginalizowano, ale ostatnio podejście się zmieniło szczególnie w odniesieniu do problemów związanych z wdrażaniem zaleceń. Podkreśla się, że współczesne wytyczne unifikują działanie lekarza odnosząc się zwykle do tzw. średniego (typowego) pacjenta, przez co nie są w stanie uwzględniać problemów wszystkich chorych, z jakimi ma do czynienia lekarz w swej praktyce. Taka sytuacja ma określone konsekwencje dla chorych. Już nie jest potrzebny lekarz, który w oparciu o swą wiedzę teoretyczną i doświadczenie oraz wpojone zasady wnioskowania będzie szukał optymalnego rozwiązania dla indywidualnego problemu, z którym zgłosił się chory. Potraktuje go, zachowując wszelkie pozory podmiotowości, jako coś uśrednionego i zastosuje odpowiednie zalecane procedury choć, jak wielu podkreśla, taki „średni” chory w rzeczywistości nie istnieje. Zalecane indywidualne podejście przenosi się często do innych niż merytoryczna płaszczyzn kontaktu pacjent-lekarz. A przecież pod względem każdego praktycznego pytania wynikającego z potrzeb praktyki lekarskiej, uwzględniając istniejącą zmienność wśród chorych, można w wielu chorobach wyodrębnić takich, dla których można by opracować nowy lub nieco lepszy niż standardowy sposób postępowania.

Taki trend obserwuje się obecnie w odniesieniu do astmy dziecięcej i opracowywania wytycznych w zależności od wieku chorego dziecka (7). Mało tego, nawet wśród tak wyodrębnionych chorych można wyodrębniać kolejnych, niekiedy już w niewielkiej liczbie, dla których też można by opracowywać odrębne wytyczne itd. Można tu komplikować problem aż do absurdu i widać takie tendencje.

Wytyczne lub procedury jeśli mają odpowiednią rangę mogą generować niepotrzebne działania z punktu widzenia osiągnięcia celów diagnostycznych i leczniczych u konkretnego chorego. Odstąpienie od ich wykonania, choć merytorycznie uzasadnione, może być podstawą prawnych roszczeń chorego, szczególnie w przypadku, choć nie tylko, gdy jego choroba leczona lub nieleczona prowadzi do poważnych następstw. Ten problem występuje coraz częściej wśród chorych, ich rodzin i reprezentujących ich prawników „wydukowanych” w chorobie przy użyciu internetu. Wśród części tych osób istnieje przekonanie o szczególnie wysokiej wartości tak uzyskanych informacji. Pomijając problem jakości popularnej wiedzy internetowej, bazującej często na epatowaniu odbiorcy wyjątkami od ogólnych medycznych trendów, to jeśli jest ona traktowana formalnie i dosłownie jako jedynie „obiektywna” i „prawdziwa”, może stać się źródłem wniosków zupełnie sprzecznych merytorycznie z uwzględniającym realia podejściem lekarza.

Jakość współczesnych badań klinicznych

Innym problemem jest częsty brak krytycznego i sceptycznego podejścia autorów wytycznych do każdej proponowanej w renomowanych czasopismach „nowości”. Wynika to z pewnego marginalizowania racjonalnej analizy na rzecz preferencji czysto empirycznego podejścia. Pewne znaczenie ma też wspomniana chęć poszerzenia bazy danych w celu lepszego uwiarygodnienia dowodu. Zwykle zakłada się, że prace opublikowane w renomowanych naukowych czasopismach medycznych są poprawnie wykonane pod względem metodologicznym, a ich wnioski uzasadnione i w pełni uprawnione, ponieważ przeszły przez proces niezależnego recenzowania. Mamy jednak dowody z przed lat, że do prac publikowanych nawet w najbardziej prestiżowych pismach, po upływie lat można mieć wiele zastrzeżeń, a niektóre okazywały się zwykłymi humbukami (np. synteza termojądrowa przeprowadzana w domu). W przeszłości naukowe czasopisma medyczne okresowo dokonywały retrospektywnej analizy opublikowanych badań, z której wynikało, że niektóre nie powinny być opublikowane, a pokaźny odsetek po latach wymaga ewidentnej korekty wniosków (8, 9, 10). Obecnie odstąpiono od takich analiz, a krytyczna dyskusja w formie listów do redakcji, które nie zawsze w wyczerpujących odpowiedziach autorów wyjaśniają wątpliwości, nie ma takiego

znaczenia jak dyskutowana publikacja.

Do czego to może doprowadzić uzmysławia afera dotycząca rzekomych, jak się po wielu latach okazało, związków szczepionki MMR z autyzmem (11). Zakończone w tej sprawie postępowanie świadczy, że powinniśmy obecnie bardziej sceptycznie i krytycznie podchodzić do wniosków publikacji nawet w najbardziej renomowanych czasopismach, zwłaszcza gdy diametralnie zmieniają dotychczasową wiedzę w jakimś temacie. Niestety, nawet bardzo rozbudowane formalne zasady recenzowania, nie są w stanie wyeliminować błędów, często wręcz marginalizują merytorykę pracy, co powoduje, że kwalifikowanie badań do publikacji staje się coraz większym problemem. Wydaje się, że pomyślność finansowa pisma, oczekiwania sponsorów, pierwszeństwo i żądza sławy autorów („odkrywców”), jak również chęć epatowania zaskakującymi wnioskami nie powinny być powodem odstąpienia od ostrożności i równoważyć ryzyko publikacji wątpliwych lub też fałszywych tez. Bardzo renomowane czasopismo – „The lancet” po upływie 12 lat zostało zmuszone do wycofania opublikowanej w 1998 roku pracy Wakefielda i wsp. na temat związku zaszczepienia szczepionką MMR (świnka, odra, różyczka) z występowaniem autyzmu i niespecyficznego zapalenia jelita grubego u dzieci (12). Opublikowanie tej pracy miało bardzo duży medialny oddźwięk i ewidentnie przyczyniło się do wsparcia globalnej społecznej fobii i lęków wobec szczepień. Drobiazgowo dziennikarskie śledztwo Briana Deer’a, analizujące każdy przypadek uwzględniony w publikacji, z którego raporty publikował on od 2004 roku na łamach British Medical Journal, stało się powodem postępowania przed General Medical Council (GMC) i uznaniem artykułu za oszustwo (11, 13). Na podstawie całej tej sprawy i uzasadnienia werdyktu GMC zastanawiające jest jak w czasopiśmie o takiej renomie mogła zostać opublikowana praca uogólniająca wnioski z badań niewielkiej liczby 12 chorych, bez grupy kontrolnej, zawierająca opisy oparte głównie na pamięci rodziców oraz ich przekonaniach, zatem mało wiarygodna. Redakcja nie ujawniła opinii recenzentów i trybu kwalifikacji tej pracy do druku. Niezwykle łatwo było przewidzieć społeczne konsekwencje upowszechnienia tej pracy, która przez kilka lat stanowiła koronny argument uzasadniający działanie zorganizowanych grup przeciwników szczepień. To naprawdę, co najmniej duża niefrasobliwość ze strony redakcji „The lancet”, która uzasadniła usunięcie pracy tylko z powodów czysto formalnych – braku randomizacji i braku zgody komisji bioetycznej, zupełnie nie odnosząc się do merytoryki oraz późniejszych badań, które zanegowały taki związek opisany w publikacji (14). Dodatkowo w trakcie dochodzenia dziennikarskiego i GMC okazało się, że główny autor działał na zlecenie i był finansowany ze źródeł nie do końca wyjaśnionych. Ewidentnie też manipulowano dobozem chorych, zmieniano fakty dotyczące pacjentów pod z góry założoną tezę, źle interpretowano objawy (np. infekcyjne zapalenie dolnych dróg oddechowych w dokumentacji medycznej chorego dziecka, w publikacji określono jako objawy zaburzeń zachowania). Niektórzy współautorzy badania (część z nich już w 2004 roku wycofała się ze współautorstwa) nie umieli właściwie przyporządkować poszczególnych pacjentów. Motywy działania głównego autora pozostały niejasne, można się ich tylko domyślać, ponieważ ciągle uważa on, że postępował prawidłowo i jest ofiarą spisku. Dla wielu zwolenników hipotezy o szkodliwości szczepień, zgodnie z obecnym obyczajem, stał się on bohaterem.

Pewne ciekawe zjawisko co do jakości publikacji ilustruje też opublikowana w 2009 r. metaanaliza Anandana i wsp. odnosząca się do jednego ze sposobów współczesnej profilaktyki m.in. chorób alergicznych, o którym na podstawie reklam i analizy wypowiedzi na forach internetowych można by sądzić, że jest naukowo potwierdzone (15). W renomowanych bazach publikacji: The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, IIIACS, PsycInfo, AMED, ISI Web of Science i Google Scholar autorzy znaleźli aż 3129 doniesień, z których niestety tylko 10 spełniało założone, stosunkowo niewysokie, kryteria poprawności. Tylko w 6 z tych względnie poprawnych badań zastosowano randomizację, przy czym 4 z nich dotyczyły kwasów omega-3, a 2 kwasów omega-6. Metaanaliza tych 6 spełniających podstawowe wymogi jakości badań nie potwierdziła profilaktycznej roli spożywania kwasów zarówno omega-3, ani omega-6

w rozwoju chorób alergicznych. Niejasne jest dlaczego publikuje się tak dużo, bo stanowią one aż 99,7% niskiej jakości prac na temat kwasów omega w czasopismach indeksowanych w renomowanych bazach, co sprawia wrażenie, że jest całkiem odwrotnie. Zalew takich prac uzasadnia przypuszczenie, że wynik cytowanej metaanalizy nie zamknie problemu i nie zmieni powstałych na bazie wszystkich publikacji wyobrażeń o wielkiej roli tych kwasów, ponieważ jej wnioski dotrą tylko do niewielu lekarzy. Popularne media takie postawienie sprawy też nie będzie interesować, choćby z powodu braku sponsora dla tej informacji. Zatem nadal będziemy bazować na obiegowych opiniach, których ogromna liczba coraz częściej tworzy dziś nową, nieuzasadnioną i bezwartościową dla chorych „jakość”.

Zaskakujące wnioski często wynikają ze sponsorowanych badań klinicznych. Nie ma powodów do podważania uczciwości i dobrych intencji autorów takich badań, którzy zgodnie z wymogami dość szczegółowo przedstawiają dane o możliwych konfliktach interesów, ale w wielu z nich dominuje czysty empiryzm wyrażający się dużym zaufaniem do własnych wyników, bez jakichkolwiek krytycznych refleksji na temat sensowności ich podjęcia, poprawności wykonania i przyczyn wyników niezgodnych z oczekiwaniami lub dotychczasową wiedzą. A są to przecież od dawna uznane i do dziś aktualne wymogi naukowej analizy (16). Mimo, że autorzy powinni tak opisywać w publikacji swe badania aby można było je odtworzyć szansa, że ktoś to zrobi jest minimalna. Możliwość weryfikacji badań przez tzw. niezależną naukę stała się obecnie tak iluzoryczna, że praktycznie nie istnieje. Decydują o tym nie tylko coraz większa skala i komplikacja badań, ale przede wszystkim ogrom środków koniecznych do ich realizacji, jakimi nie może dysponować żaden z badaczy uniwersyteckich. Wielkość środków jest uwarunkowana przepisami przyjętego prawa przewidującego np. konieczność opłat ubezpieczenia badań. Jedynym weryfikatorem może być konkurujący sponsor, jeśli się znajdzie i widzi w tym swój interes. Ale nawet w takiej sytuacji weryfikujące badanie tak się planuje, że jego schemat jest nieco inny, przez co wyniki tylko w części odnoszą się do poprzednich badań, a cała reszta tworzy nową sytuację wymagającą.... kolejnej weryfikacji.

Coraz częściej podkreśla się fakt, że wytyczne są opracowywane co prawda na podstawie dowodów naukowych o jak najwyższej możliwej wartości, ale jednak pochodzących z badań, które słabo odnoszą się do sytuacji występujących w praktyce.

Zbyt słabo akcentowano, że opracowane wytyczne należy traktować jako propozycją wymagającą sprawdzenia i nie należy ich traktować jako ostatecznej propozycji do wdrażanie w praktyce.

Często je przecież modyfikowano i uaktualniano, ale z powodu informacji z nowo publikowanych badań, a nie z powodu problemów w ich wdrażaniu. Praktyczne znaczenie dowodów jakich dostarczają nawet najlepiej („idealne”) wykonane współczesne badania będące bazą do opracowywania wytycznych budzą coraz więcej wątpliwości (17, 18, 19). Pomijając fakt, że na podstawie tych samych badań różne zespoły rekomendowały różne postępowanie, bo mogą przecież istnieć dwa równie dobre sposoby rozwiązania problemu, poważniejszy problem wynika z faktu, że praktyczna implementacja zaleceń w zadowalającej skali jest bardzo trudna. Nawet gdy się to udaje, nie jest tak skuteczna jak oczekiwano. Jest to powodem do dyskusji, narzekań i różnych wątpliwych propozycji poprawy sytuacji. Doskonałą ilustracją tej sytuacji jest powszechne rozczarowanie autorów co do dużo niższego niż oczekiwano odsetka chorych na astmę, których choroba jest dobrze kontrolowana (20). I co ciekawe dotyczy to też autorów, którzy z drugiej strony publikują dane ankietowe ilustrujące jak stosunkowo niewielu chorych na astmę oczekuje pełnej kontroli i jak niewielu chce się edukować, angażować w proces leczenia i mieć pisemny program samoleczenia (21).

Edukacja pacjenta

Zwykle receptą na poprawę sytuacji ma być postulat wdrożenia działań edukacyjnych. Wg obecnie dominujących wyobrażeń edukacja ma być receptą na wiele problemów współczesności, co jednak nie jest powszechnie akceptowanym poglądem wobec jej, z jednej strony banalizacji i trywializacji, a z drugiej, formalizmu i komplikacji (22). Wytyczne zalecają edukację ponieważ ma ona poprawiać współpracę z lekarzem i stopień realizacji jego zaleceń. Można jednak odnieść wrażenie, że część autorów ma tu na myśli raczej pewne manipulacje w sferze psychiki chorych. Pomysłów jak skłonić chorych do tego by właściwie się leczyli było wiele, jednak mimo ich wdrażania popularność tzw. medycyny alternatywnej jest coraz większa. Lekarze mają trudność z dostosowaniem swego instruktarzu do oczekiwania i możliwości percepcji chorych.

Założenie, że jakaś grupa chorych będzie w całości podatna na racjonalną wiedzę i realizować aktualne zalecenia postępowania oraz osiągać zakładane cele jest nierealne. Jest to w dużym stopniu możliwe tylko w odniesieniu do chorych o określonych walorach osobowości i charakteru, tzw. perfekcjonistów, o szczególnym sumiennym podejściu do problemów swego zdrowia, którzy stanowią tylko niewielką część populacji chorych z jakimi ma do czynienia lekarz praktyk.

Metodologia badań

W ostatnim czasie zwrócono też uwagę na metodologię badań klinicznych o wysokiej jakości, z których wnioski implementuje się do wytycznych. Różni się ona istotnie od metodologii badań socjologicznych i psychologicznych, w których ankietą z pytaniami ma dotrzeć do reprezentatywnej grupy respondentów. W badaniach klinicznych wnioski ze ściśle opisanego sformalizowanego eksperymentu (interwencji) próbuje się odnosić do ogółu populacji chorych. Eksperyment próbuje się tak skonstruować aby nie budził wątpliwości z etycznego punktu widzenia i był bezpieczny dla badanych. Ale z merytorycznego punktu widzenia ważne jest aby wykluczyć jak najwięcej rzeczywistych i domniemych czynników mogących zakłócić wynik. Im więcej uda się ich wyeliminować tym większa szansa na sukces badania czyli odkrycie pewnej prawdy, dotyczącej badanej grupy, jednak nie zawsze prawdziwej dla ogółu chorych. Dla wielu badaczy motywacją do podejmowania badań nie jest już ciekawość i szansa na odkrywanie prawd uniwersalnych. Obok motywacji bardzo przyziemnych chodzi o też zaspokojenie potrzeby sukcesu, uznania, podkreślenia własnych walorów, promocję dokonań itp., a więc o to, co ma znaczenie dla zaspokojenia ludzkich i naukowych ambicji i określenia pozycji we współczesnej rywalizacji w zakresie dokonań naukowych (1). O założeniach współczesnego badania klinicznego coraz częściej decyduje wyobrażenie badacza o jego sukcesie.

W ogromnej większości badań mimo, że ich cel bywa bardzo praktyczny, to zwykle przed randomizacją chorych stosowane są tak drastyczne kryteria eliminujące, że co najmniej 90% chorych występujących w praktyce nie jest w stanie ich spełnić. Np. kwalifikuje się chorych tylko w określonym przedziale wiekowym, niepalących tytoniu, nie chorujących na inne choroby, aktualnie i często w przeszłości nie przyjmujących innych leków itp. (17,19). Wynika to z chęci wykluczenia jak największej liczby ewentualnych czynników mogących obniżyć istotność stwierdzanego efektu, i co za tym idzie, osiągnięcia sukcesu, jak również chęci uniknięcia poważnych problemów w zakresie bezpieczeństwa badania (chorych). Wg wielu autorów, niektóre współczesne badania są tak zaplanowane, że stwarzają już bardzo poważne problemy w zakresie rekrutacji, bowiem tylko co 10-20 chory może być kwalifikowany do badań (17). W przypadku takich chorób jak alergiczne nieżyty nosa i astma, kryteria włączania do niektórych badań skuteczności leków spełniało tylko 5-7% chorych (19). Jeśli wnioski chce się odnosić do chorych spotykanych w praktyce, to randomizacja powinna być rzeczywiście losowa i niezakłócona innymi kryteriami wykluczenia. Innym rozwiązaniem jest inicjowanie badań w ściśle określonych

grupach i odnoszenie wniosków tylko do tak zdefiniowanych chorych. Autorzy metaanaliz i wytycznych powinni analizować pod tym kątem wykorzystywane prace, by wnioski uwzględniały realia codziennej praktyki.

Dodatkowo, w kontrolowanych badaniach osiąga się zwykle tak dobrą współpracę z chorym o jakiej lekarz praktyk mógłby tylko pomarzyć (19). Być może chęć udziału w badaniach zgłaszają chorzy o określonej osobowości, którzy oprócz tego, że w codziennym życiu są solidni i perfekcyjni, to dodatkowo są bardzo zainteresowani swym zdrowiem. Z takimi chorymi lekarz praktyk nie ma problemów w zakresie współpracy, ale niestety stanowią oni tylko niewielką część w codziennej praktyce. W wielu badaniach nie śledzi się losów chorych, którzy jednak rezygnują z badania, a to bardzo interesuje lekarza praktyka.

Nierzadko w kontrolowanych badaniach stosowane są też takie miary efektów interwencji, jakich nie zaleca się stosować w praktyce, ale w opinii chorych są niezwykle ważne i nowoczesne.

W tak selektywnie dobranej grupie i w tak prowadzonych badaniach istotność efektu stosowanej metody leczniczej lub leku mogą być zupełnie inne niż w całej populacji chorych reprezentującej tzw. real life, z jakimi ma do czynienia lekarz praktyk (19). Chcąc być w pełni wiarygodnym wnioski z tych badań należałoby ściśle odnosić tylko do badanych chorych. Im bardziej wyselekcjonowani chorzy, tym mniej uprawnione jest wnioskowanie indukcyjne i uogólnianie wniosków na całą populację lub nawet na pewne podgrupy chorych. Zaczynamy rozumieć, że konstruowane dla celów badawczych modele, w pogoni za sukcesem, który zależy od eliminacji jak największej liczby czynników mogących zakłócić wynik zaczynają przypominać schematy badań na zwierzętach laboratoryjnych i zbyt daleko odbiegają od realnej medycznej rzeczywistości. A przecież jej mają służyć, bo w takiej rzeczywistości realizuje się diagnozowanie i leczenie.

Rozmijanie się modeli badań klinicznych, na bazie których formułowane są wnioski i realnej rzeczywistości, w której te wnioski próbuje się zastosować jest najważniejszą przyczyną niezadowalającego efektu wdrażania wytycznych.

Nie jest obecnie jeszcze jasne czy proponowane różne systemy walidacji wytycznych, zwłaszcza metody Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) będą skutecznym środkiem eliminującym wymienione ich wady (23). Pojawiły się pierwsze dokumenty opracowane przy zastosowaniu tego nowego narzędzia. Ich forma jest jednak inna i nie wiadomo jak zostaną przyjęte przez lekarzy praktyków przyzwyczajonych do określonych schematów (24). Inne pomysły polegające m.in. na ankietowaniu lekarzy wdrażających wytyczne, zatem osób niezależnych od ich autorów, też mogą być źródłem informacji przydatnych w doskonaleniu wytycznych aby lepiej sprawdzały się w praktyce (19). Być może czeka nas też dyskusja na temat odpowiedniego planowania i kryteriów badań klinicznych, których wnioski mogłyby stać się lepszą podstawą zaleceń praktycznych, ponieważ grupy badane będą reprezentowały większą część ogółu chorych. □ □

Piśmiennictwo: Wiseman R. Dziwnologia. Odkrywanie wielkich prawd w rzeczach małych. Wydawnictwo W.A.B., Warszawa 2010. 2. Roseman M, Milete K, Bero LA, Coyne JC, Lexchin J, Turner EH, Thombs BD. Reporting of conflicts of interest in meta-analyses of trials of pharmacological treatments. JAMA. 2011; 305: 1008-17. 3. Puls Medycyny, 2011/7, str 5. 4. www.ginastma.com 5. www.goldcopd.com 6. www.whiar.org 7. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N, Platts-Mills T, Pohunek P, Simons FE, Valovirta E, Wahn U, Wildhaber J; European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy. 2008; 63: 5-34. 8. Lent V, Langenbach A. A retrospective quality analysis of 102 randomized trials in four leading urological journals from 1984-1989. Urol Res. 1996; 24: 119-22. 9. Silva-Ayçaguer LC, Suárez-Gil P, Fernández-Somoano A. The null hypothesis significance test in health sciences research (1995-2006): statistical analysis and interpretation. BMC Med Res Methodol. 2010; 10: 44. 10. Lent V, Langenbach A. A retrospective quality analysis of 102 randomized trials in four leading urological journals from 1984-1989. Urol Res. 1996; 24: 119-22. 11. Deer B. How the case against the MMR vaccine was fixed. Brit Med J. 2011; 342: c5347, c5258 i c7001. 12. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet. 1998; 351: 637-41. 13. Godlee F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. BMJ. 2011; 342: c7452. 14. Retraction – Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 2010; 375: 445. 15. Anandan C., Nurmatov U., Sheikh A.: Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. Allergy, 2009; 64: 840-848. 16. Kotarbiński T. Elementy teorii poznania, logiki formalnej i metodologii nauk, Ossolineum, Wrocław 1961. 17. Herland K, Akselsen JP, Skjærnes OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? Respir Med. 2005; 99, 11-9. 18. Costa DJ, Bousquet PJ, Ryan D, Price D, Demoly P, Brozek J, Schünemann HJ, Bousquet J. Guidelines for allergic rhinitis need to be used in primary care. Prim Care Respir J. 2009; 18: 250-7. 19. Bousquet J. How can ARIA guidelines support

healthcare professional to make the right decision for their patients? 29-th Congress of the EAACI. London 2010. 20. Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, Moffat M, Versnel J, Shanahan ER, Hillyer EV, Tunsäter A, Bjermer L. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med.* 2008; 102: 1681-93. 21. Haughney J, Fletcher M, Wolfe S, Ratcliffe J, Brice R, Partridge MR. Features of asthma management: quantifying the patient perspective. *BMC Pulm Med.* 2007; 7: 16. 22. Furedi F. Gdzie się podzieli wszyscy intelektualisci. PIW, Warszawa 2008. 23. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, Phillips B, Lelgemann M, Lethaby A, Bousquet J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE WorkingGroup. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy.* 2009; 64: 669-77. 24. Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, Gert van Wijk R, Ohta K, Zuberbier T, Schunemann HJ. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *JACI* 2010; 126: 466-47.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)