

DOKAZI V MEDICINI

EVIDENCE IN MEDICINE

doc. dr. Gaj Vidmar, univ. dipl. psih.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča, Ljubljana

Povzetek

Prispevek uvodoma opozarja na nekatera odprta vprašanja v zvezi s pojmovanjem z dokazi podprte medicine. Nato podaja pregled razvrstitev dokazov in priporočil kot njenih temeljnih orodij ter navaja najpomembnejše javno dostopne spletne vire s tega področja. Povzema splošne kriterije ocenjevanja kakovosti medicinskih raziskav in opozarja na pomen poznavanja osnov statistike za prakso, podprto z dokazi, v vseh zdravstvenih strokah. Na koncu avtor izraža svoj pogled na nekatere filozofske vidike znanstvenega dokazovanja in znanstveno utemeljene prakse.

Ključne besede:

z dokazi podprta medicina, ravni dokazov, raziskovalna metodologija, načrtovanje študij, epistemologija

Summary

The paper first highlights some open issues regarding evidence-based medicine. Next, the leading classifications and grading systems of evidence and recommendations are summarised, and the main web resources listed. General criteria of quality of medical research are outlined, and the key role of understanding statistics for evidence-based health care is emphasised. In the end, the author expresses some personal views on philosophical aspects of scientific evidence and science-based practice.

Key words:

evidence-based medicine, levels of evidence, research methodology, study design, epistemology

UVOD

Z dokazi podprta medicina (*angl. evidence-based medicine*) je že dobri dve desetletji razmeroma vroča tema. Če gledamo nanjo zgolj kot na pedagoški pristop, se nam lahko zdi stara toliko, kot je stara medicina, a kot javno gibanje ali celo zdravstvena doktrina je razmeroma mlada (1,2). Zato je še manj dorečeno vrednotenje njenih dobroti (3). Poleg tega je o njej veliko skeptičnih mnenj (4-6), ima pa celo izrazite nasprotnike (7). Četudi je bila zasnovana kot nasprotje vplivom socialne moči, tradicije in subjektivnosti na medicinske odločitve, se ne more izogniti političnim vidikom in vplivom (8).

O zahtevnosti problematike priča tudi dejstvo, da je v Sloveniji nedorečen že sam prevod izraza – najprej se je namreč uveljavila “znanstveno utemeljena medicina” (9,10), kasneje pa “na izsledkih temelječa medicina” (11-14). Temeljni dokument Ministrstva za zdravje s tega področja – Slovenski priročnik za smernice iz leta 2003 (15) – nedosledno uporablja izraza “izsledek” in “dokaz”, kasnejši dokument – Metodološka priporočila za oblikovanje in uvajanje kliničnih poti iz leta 2006 (16) – pa omenja z dokazi podprto medicino (a je ne pretvori v medicino, podprto z dokazi, kakor zahteva slovnica, kadar njena navedba sledi predlogu). Poenotenje izrazja sicer ni osrednje vprašanje dokazov v medicini, je pa povezano z vsebinskimi vprašanji. O dokazih v medicini

pišem prav zato, ker je z dokazi podprta medicina ustrežnejše poimenovanje, in sicer iz več razlogov: *evidence* je dokaz (ki je lahko le znanstven, a vsako znanstveno delo še ne nudi dokazov); pridevnika *scientific* v izvorniku ni iz vsebinskih in etičnih razlogov (17), saj predhodnih medicinskih praks ni mogoče ožigosati kot neznanstvenih; in izsledki bi bili *findings*, poleg tega pa različni znanstveni izsledki nudijo zelo različno dokazno moč. Toda preden se lotimo ravni dokazov kot ključnega pojma z dokazi podprte medicine, si skušajmo nekoliko lahkotneje odgovoriti na vprašanje, ali ima z dokazi podprta medicina kakšno alternativo?

Lahkotnost pomeni, da ne bomo razglabljali o alternativni in komplementarni medicini, pač pa angleški humor najboljše vrste, torej bodice z zrni resnice v obliki naslednjih (kratko in suhoparno prevedenih in povzetih) možnosti utemeljevanja medicinskih odločitev (18):

- *eminenca* (z višanjem hierarhičnega položaja upada potreba po nečem tako pritlehnem, kot so dokazi; izkušnje pomenijo zmožnost ponavljati iste napake iz leta v leto vse bolj suvereno);
- *vehemenca* (posebej prepričljivo deluje na svojce pacientov);
- *elokvenca* (vključuje eleganco, torej tudi svileno kravato ali dekolte kot nadomestka za dokaze);
- *previdnost* (božja oziroma matere narave, ki se ji prepusti, kdor se ne zna ali ne upa odločati); *strah pred tožbami* (ki vodi v nepotrebne preiskave in odvečno zdravljenje) in
- *korajža* (posebnost kirurgov) ...

Prispelo: 22. 2. 2010

Sprejeto: 24. 2. 2010

RAVNI DOKAZOV

Razvrstitev dokazov v okviru z dokazi podprte medicine oziroma z dokazi podprtega zdravstva je več. Med njimi je najbrž najbolj vplivna, dodelana in razširjena razvrstitev Centra za medicino, podprto z dokazi v Oxfordu v Veliki

Britaniji (*Centre for Evidence-Based Medicine, CEBM*). Doslej v slovenščino še ni bila prevedena, zato sem jo prevedel v celoti, z opombami vred (preglednica 1; zvirnik je dostopen na spletnem naslovu <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>). Vključuje razvrstitev ravni priporočil (preglednica 2), ki izhaja iz ravni dokazov.

Preglednica 1: Ravni dokazov v medicini (CEBM, Oxford, marec 2009).

Kratice:

SP = sistematični pregled = SR (angl. Systematic Review);

RKP = randomiziran klinični poskus = RCT (angl. Randomised Controlled Trial);

KOP = Klinično odločitveno pravilo = CDR (angl. Clinical Decision Rule)

Raven	Terapija / Preventiva, Etiologija / Škodljivost	Prognoza	Diagnoza	Diferencialna diagnoza / študija prevalence simptomov	Ekonomske in odločitvene analize
1a	SP (s homogenostjo *) RKP	SP (s homogenostjo *) študij inepcijskih kohort; KOP† s preverjeno veljavnostjo v različnih populacijah	SP (s homogenostjo *) diagnostičnih študij ravni 1; KOP† s študijami ravni 1b iz različnih kliničnih centrov	SP (s homogenostjo *) prospektivnih kohortnih študij	SP (s homogenostjo *) ekonomskih študij ravni 1
1b	Posamezen RKP (z ozkim intervalom zaupanja †)	Posamezna inepcijska kohortna študija z > 80% spremljanjem; KOP† s preverjeno veljavnostjo v eni populaciji	Kohortne študije veljavnosti** z ustreznimi ††† referenčnimi standardi; ali KOP† preverjena znotraj enega kliničnega centra	Prospektivna kohortna študija z ustreznim spremljanjem ****	Analize na podlagi klinično smiselnih stroškov ali alternativ; sistematičnega(-nih) pregleda(-ov) dokazov; in ki vključujejo večšmerne analize občutljivosti
1c	Vsi ali nihče§	Nizi primerov tipa vsi ali nihče	Absolutne SpPda in ObNne ††	Nizi primerov tipa vsi ali nihče	Analize z absolutno boljšo ali slabšo vrednostjo ††††
2a	SP (s homogenostjo *) kohortnih študij	SP (s homogenostjo *) retrospektivnih kohortnih študij ali nezdravljenih kontrolnih skupin v RKP	SP (s homogenostjo *) diagnostičnih študij ravni 2 ali višje	SP (s homogenostjo *) študij ravni 2b ali višje	SP (s homogenostjo *) ekonomskih študij ravni 2 ali višje
2b	Posamezna kohortna študija (vključno z nizkokakovostnimi RKP; npr. < 80% spremljanje)	Retrospektivne kohortne študije ali spremljanje nezdravljene kontrolne skupine pacientov v RKP; izpeljevanje KOP† ali preverjena le na razdeljenem vzorcu§§§	Eksploratorna** kohortna študija z ustreznimi ††† referenčnimi standardi; KOP† po izpeljevanju ali preverjena le na razdeljenem vzorcu§§§ ali podatkovnih zbirkah	Retrospektivne kohortne študije ali neustrezno spremljanje	Analize na podlagi klinično smiselnih stroškov ali alternativ; omejenega(-nih) pregleda(-ov) dokazov ali posamezne študije; in ki vključujejo večšmerne analize občutljivosti
2c	»Raziskave izidov«, ekološke študije	»Raziskave izidov«		ekološke študije	Revizije ali »raziskave izidov«
3a	SP (s homogenostjo *) študij primerov in kontrol	/	SP (s homogenostjo *) študij ravni 3b ali višje	SP (s homogenostjo *) študij ravni 3b ali višje	SP (s homogenostjo *) študij ravni 3b ali višje
3b	Posamezne študije primerov in kontrol	/	Nezaporedna študija ali študija brez dosledno uporabljenih referenčnih standardov	Nezaporedna kohortna študija ali zelo omejena populacija	Analize na podlagi omejenega nabora alternativ ali stroškov, slaba kakovost ocen podatkov, a vključena analiza občutljivosti, ki vsebuje klinično smiselne variacije
4	Nizi primerov (in nizkokakovostne kohortne študije in študije primerov in kontrol §§)	Nizi primerov (in nizkokakovostne prognostične kohortne študije***)	Študija primerov in kontrol, referenčni standard neustrezen ali ni neodvisen	Nizi primerov ali zastareli referenčni standardi	Analize brez analize občutljivosti
5	Strokovno mnenje brez izrecnega kritičnega vrednotenja ali temelječe na fiziologiji, laboratorijskih raziskavah ali »temeljnih načelih«	Strokovno mnenje brez izrecnega kritičnega vrednotenja ali temelječe na fiziologiji, laboratorijskih raziskavah ali »temeljnih načelih«	Strokovno mnenje brez izrecnega kritičnega vrednotenja ali temelječe na fiziologiji, laboratorijskih raziskavah ali »temeljnih načelih«	Strokovno mnenje brez izrecnega kritičnega vrednotenja ali temelječe na fiziologiji, laboratorijskih raziskavah ali »temeljnih načelih«	Strokovno mnenje brez izrecnega kritičnega vrednotenja ali temelječe na ekonomski teoriji ali » temeljnih načelih »

Izdelujejo: Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes in Martin Dawes od novembra 1998; posodobil Jeremy Howick marca 2009.

Opomba: uporabnik lahko doda znak minus (»-«), da označi raven, ki ne nudi dokončnega odgovora, ker gre

bodisi za posamezen rezultat s širokim intervalom zaupanja,

bodisi za SP z motečo heterogenostjo.

Taki dokazi niso dokončni in torej lahko vodijo le do priporočil ravni D (glej preglednico 2).

*	Homogenost označuje SP brez motečih razhajanj (heterogenosti) v smeri in stopnji rezultatov med posameznimi študijami. Pri vseh SP s statistično značilno heterogenostjo le-ta ni nujno moteča in moteča heterogenost ni vedno statistično značilna. Kot je omenjeno zgoraj, je študije, ki kažejo motečo heterogenost, potrebno označiti z »-« za oznako ravni.
†	KOP so algoritmi ali sistemi točkovanja, ki vodijo do prognostične ocene ali diagnostične kategorije.
‡	Glej zgornjo opombo o tem kako razumeti, ocenjevati in uporabljati poskuse ali druge študije s širokimi intervali zaupanja.
S	Velja, kadar bodisi vsi pacienti umrejo preden zdravilo oz. postopek Rx postane dostopen, z njim pa nekateri preživijo, bodisi nekateri pacienti umrejo preden Rx postane dostopen, z njim pa nobeden več.
SS	Nekakovostna kohortna študija pomeni, da primerjane skupine niso bile jasno definirane in/ali izpostavljenosti in izidi niso bili merjeni na enak (po možnosti slep) objektivni način pri izpostavljenih in neizpostavljenih posameznikih in/ali niso bili upoštevani ali ustrezno nadzorovani znani moteči dejavniki in/ali pacienti niso bili dovolj dolgo in celovito spremljani. Nekakovostna študija primerov in kontrol pomeni, da primerjane skupine niso bile jasno definirane in/ali izpostavljenosti in izidi niso bili merjeni na enak (po možnosti slep) objektivni način pri primerih in kontrolah in/ali niso bili upoštevani ali ustrezno nadzorovani znani moteči dejavniki.
SSS	Preverjanje veljavnosti z razdeljenim vzorcem izvedemo tako, da zajamemo vse podatke skupaj, nato pa jih umetno razdelimo na »izpeljalni« in »preverjalni« vzorec.
††	»Absolutna SpPda« je diagnostična ugotovitev s tako visoko specifičnostjo (Sp), da pozitiven rezultat (P) popolnoma potrdi diagnozo. »Absolutna ObNne« diagnostična ugotovitev s tako visoko občutljivostjo (Ob), da negativen rezultat (N) popolnoma izključi diagnozo.
†††	Ustrezni referenčni standardi so neodvisni od testa in se jih slepo ali objektivno uporabi pri vseh pacientih. Neustrezni referenčni standardi se uporabljajo nesistematično, a še vedno neodvisno od testa. Uporaba referenčnega standarda, ki ni neodvisen ('test' je vsebovan v 'referenci' ali 'testiranje' vpliva na 'referenco') pomeni, da gre za študijo ravni 4.
††††	Zdravljenja z boljšo vrednostjo so nedvomno enako dobra ††, a cenejša, ali boljša ob enakih ali nižjih stroških. Zdravljenja s slabšo vrednostjo so enako dobra, a dražja, ali slabša ob enakih ali višjih stroških.
‡‡	Dobro, boljše, slabo in slabše se nanašajo na primerjavo zdravljenj glede njihovih kliničnih tveganj in koristi.
**	Študije veljavnosti preverjajo kakovost izbranega diagnostičnega testa na podlagi predhodnih dokazov. Eksploratorna študija zbira informacije in preseja podatke (npr. z regresijsko analizo) v iskanju dejavnikov, ki so 'značilni'.
***	Nekakovostna prognostična kohortna študija pomeni, da je bilo bodisi vzorčenje pristransko v prid pacientom, ki so že imeli ciljni izid, bodisi je bil izid izmerjen pri < 80% preučevanih pacientov, bodisi so bili izidi določeni na neslep, neobjektiven način, bodisi niso bili opravljeni popravki zaradi motečih dejavnikov.
****	Ustrezno spremljanje pri diferencialni diagnostični študiji je > 80% z zadostnim časom, da se lahko pojavijo druge možne diagnoze (npr. 1-6 mesecev za akutne, 1-5 let za kronične)

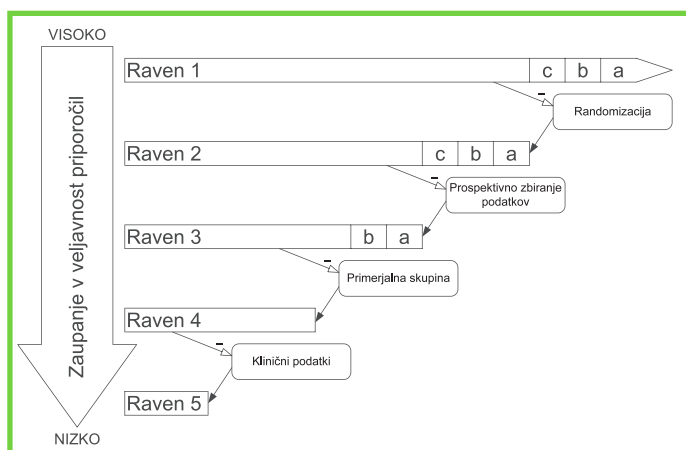
Za ostale definicije glej Besednjak CEBM na spletnem naslovu <http://www.cebm.net/?o=1116>.

Preglednica 2: Ravni priporočil (CEBM, Oxford).

A	konsistentne študije 1. ravni
B	konsistentne študije 2. ali 3. ravni ali ekstrapolacije študij 1. ravni
C	študije 4. ravni ali ekstrapolacije študij 2. ali 3. ravni
D	študije 5. ravni ali moteče nekonsistentne ali nedoločene študije katerekoli ravni

Ekstrapolacija pomeni, da se podatke uporabi v okoliščinah, ki se morda klinično pomembno razlikujejo od izvirno preučevanih.

Razlike med ravni dokazov po razvrstitvi CEBM torej izhajajo iz razlik v načrtu študij oziroma metodologiji zbiranja podatkov, hkrati pa nižja raven dokazov, ki jih nudi



Slika 1: Ključni dejavniki kakovosti dokazov oziroma zaupanja v priporočila študij po razvrstitvi CEBM.

študija, pomeni manjše zaupanje v njena priporočila. To ponazarja slika 1, iz katere so razvidni tudi ključni kriteriji kakovosti načrtovanja medicinskih študij:

- randomizacija,
- prospektivno zbiranje podatkov,
- primerjalna skupina (oziroma širše: nadzor pogojev) in
- klinična relevantnost (oziroma širše: okoljska veljavnost).

Nekoliko skrajšana je razvrstitev (preglednica 3), ki jo je kot temelj z dokazi podprtega zdravstva predlagal Sir J. A. Muir Gray (19), vodilni strokovnjak britanskega zdravstvenega sistema (*National Health Service*, NHS). Za škotsko vejo NHS pa razvija metodologijo vrednotenja študij in izdelave priporočil združenje SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), ki je na podlagi avstralskega modela MERGE (*Method for Evaluating Research and Guideline Evidence*) (20) izdelalo lastno razvrstitev ravni dokazov in stopenj priporočil. V slovenščino je bila ta razvrstitev sicer že prevedena (15) in nato ponatisnjena in uporabljena (14) že pred izidom pričujoče publikacije, a zaradi manjših nedoslednosti v prvotnem prevodu in celovitosti pregleda problematike dokazov v medicini jo vsebuje tudi pričujoči prispevek (preglednica 4).

SIGN sicer sodeluje z organizacijo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, www.gradeworkinggroup.org), v okviru katere se v zadnjih letih težišče paradigme z dokazi podprte medicine premika od načrta oziroma vrste študije k drugim dejavni-

Preglednica 3: Ravni dokazov v zdravstvu, podprtem z dokazi (Muir Gray, 2001).

I	sistematični pregled več dobro načrtovanih RKP, vključno z metaanalizo (ki kvantitativno povzema izsledke več RKP)
II	posamezen pravilno načrtovan in zadosti velik RKP
III	dobro načrtovani poskusi brez randomizacije, kohortne študije z eno skupino (tipa pred-po ali časovne vrste), študije z izenačenimi kontrolami
IV	dobro načrtovane neeksperimentalne študije več centrov ali raziskovalnih skupin
V	mnenja spoštovanih avtoritet na podlagi kliničnih dokazov, opisne študije ali poročila strokovnih odborov

Preglednica 4: Ravni dokazov in stopnje priporočil SIGN (www.sign.ac.uk)

Ravni dokazov	
1++	visokokakovostne metaanalize, sistematični pregledi RKP ali RKP z zelo nizkim tveganjem za pristranost (bias)
1+	pravilno izvedene metaanalize, sistematični pregledi študij ali RKP z nizkim tveganjem za pristranost
1-	metaanalize, sistematični pregledi študij ali RKP z visokim tveganjem za pristranost
2++	visokokakovostni sistematični pregledi študij primerov in kontrol ali kohortnih študij; visokokakovostne študije primerov in kontrol ali kohortne študije z zelo nizkim tveganjem za zamenjavo (confounding) ali pristranost in visoko verjetnostjo, da je povezava vzročna
2+	pravilno izvedene študije primerov in kontrol ali kohortne študije z nizkim tveganjem za zamenjavo ali pristranost in zmerno verjetnostjo, da je povezava vzročna
2-	študije primerov in kontrol ali kohortne študije z visokim tveganjem za zamenjavo ali pristranost in znatnim tveganjem, da povezava ni vzročna
3	neanalitične študije, npr. poročila o posameznih primerih ali serije primerov
4	strokovno mnenje
Stopnje priporočil	
A	vsaj ena metaanaliza, sistematični pregled ali RKP, ocenjen z 1++ in neposredno uporaben za ciljno populacijo; ali skupek dokazov, sestavljen predvsem iz študij ravni 1+, ki so neposredno uporabne za ciljno populacijo in kažejo splošno skladnost rezultatov
B	skupek dokazov, ki vključuje študije ravni 2++, ki so neposredno uporabne za ciljno populacijo in kažejo splošno skladnost rezultatov; ali ekstrapolirani dokazi iz študij ravni 1++ ali 1+
C	skupek dokazov, ki vključuje študije ravni 2+, ki so neposredno uporabne za ciljno populacijo in kažejo splošno skladnost rezultatov; ali ekstrapolirani dokazi iz študij ravni 2++
D	dokazi ravni 3 ali 4 ali ekstrapolirani dokazi iz študij ravni 2+

kom, ki pomembno vplivajo na izdajanje priporočil glede zdravljenja, zlasti k ravnovesju med dobrobitmi na eni strani in tveganji, bremenom in možnimi stroški zdravljenja na drugi strani (21,22). Organizacija GRADE je izdala vrsto publikacij (www.gradeworkinggroup.org/publications) in skupaj s fundacijo *Cochrane Collaboration* (glej spodaj) izdelala programsko orodje GradePRO za izdelavo siste-

matičnih pregledov študij (www.ims.cochrane.org/revman/gradepr). Poudarja pomen skladnosti različnih študij o istem vprašanju in neposrednosti ugotovitev ter si prizadeva za poenostavitev in poenotenje ocen in priporočil. Osnove sistematičnega in eksplicitnega pristopa k presojanju, kot ga pojmuje GRADE, povzema preglednica 5.

Preglednica 5: Pristop GRADE – kakovost dokazov in glavni kriteriji za določanje jakosti priporočil.

Kakovost dokazov	
++++	visoka nadaljnje raziskave najverjetneje ne bodo spremenile našega zaupanja v ocenjeni učinek = prepričani smo, da je dejanski učinek v bližini ocenjenega
+++	srednja nadaljnje raziskave bodo verjetno pomembno vplivale na naše zaupanje v ocenjeni učinek in lahko oceno spremenijo = dejanski učinek je najbrž blizu ocenjenemu, možno pa je tudi, da se od njega bistveno razlikuje
++	nizka nadaljnje raziskave bodo zelo verjetno pomembno vplivale na naše zaupanje v ocenjeni učinek in bodo oceno verjetno spremenile = dejanski učinek se lahko bistveno razlikuje od ocenjenega
+	zelo nizka kakršnakoli ocena učinka je zelo negotova
Jakost priporočil bodisi močna bodisi šibka – glede na	
	različen pomen različnih izidov (večjega naj imajo pomembnejši)
	razmerje med želenimi in neželenimi učinki zdravljenja
	enotnost (gotovost) oziroma raznolikost (negotovost) vrednot in izbir zdravljenja
	stroške (potrebna sredstva)

Poleg navedenih razvrstitev je osrednji informacijski vir z dokazi podprte medicine mednarodna fundacija *Cochrane Collaboration* (www.cochrane.org), ki vzdržuje podatkovno zbirko sistematičnih pregledov *Cochrane Database of Systematic Reviews* (www.cochrane.org/reviews) in druge sorodne zbirke (o ocenah tehnologije, študijah ekonomskega vrednotenja zdravljenja, raziskovalni metodologiji v medicini, posameznih kliničnih poskusih idr.), združene v knjižnico elektronskih in tiskanih publikacij ter informacijskih storitev *Cochrane Library* (thecochranelibrary.com). Knjižnica skupaj z drugimi publikacijami organizacije *Cochrane Collaboration* (monografije, elektronski pregledni časopis idr.) izhaja pod okriljem založniške korporacije *Wiley* v okviru programa *InterScience* (www.interscience.wiley.com).

RAZPRAVA

Vsakomur, ki si ne more zapomniti različnih razvrstitev ravni dokazov v medicini, oziroma se ne želi naučiti na pamet niti ene izmed njih, je lahko v vzpodbudo, da vse razvrstitve (izrecno ali posredno) upoštevajo iste splošne kriterije ocenjevanja kakovosti raziskav, kot so jasnost namena raziskave, ustreznost vzorčenja, podobnost vzorčene populacije s ciljno klinično skupino, merske značilnosti (zlasti zanesljivost in veljavnost) uporabljenih merskih instrumentov, ustreznost upoštevane literature, ustreznost opisa in uporabe statističnih metod, jasnost opredelitve izidov ter obravnava možnih virov pristranosti.

Najbolj prepričljive koristi z dokazi podprta medicina (zaenkrat) prinaša na pedagoškem področju, kjer je bila tudi zasnovana. V skladu z njenimi lastnimi standardi njeno učinkovitost v medicinskem izobraževanju (od dodiplomskega do specializacije) dokazujejo randomizirani klinični poskusi oziroma sistematični pregled (23-25), torej dokazi (skoraj) najvišje ravni.

Z dokazi podprta praksa izven medicine postaja vse pomembnejša tudi v drugih zdravstvenih strokah, zlasti delovni terapiji in fizioterapiji. O tem pričajo tako spletni informacijski viri (PEDro – *Physiotherapy Evidence Database*, www.pedro.org.au; CEBP – *Centre for Evidence Based Physiotherapy*, www.cebp.nl; OTseeker – *Occupational Therapy Systematic Evaluation of Evidence*, www.otseeker.com) kot učbeniki (26) iz tujine, že pred izidom pričujoče publikacije pa tudi domača prizadevanja (27). Zanimivo in pomembno je, da je z dokazi podprti praksa dobila svojo monografijo tudi že na področju psihoterapije, pojmovanem v najširšem smislu nudenja psihosocialne pomoči v okviru psihiatrije, klinične psihologije, socialnega dela in drugod (28). Na voljo je tudi že priročnik, posebej namenjen z dokazi podprti rehabilitaciji (29), ki mu sicer manjka globine, širine in natančnosti pri razumevanju in navajanju statističnih pojmov in metod, prinaša pa poljudne nasvete glede pomembnih praktičnih vprašanj, kot so iskanje literature (na čelu z objavljenimi sistematičnimi pregledi), metode in

(spletna) orodja za kritični pregled kvalitativnih raziskav oziroma metasintezo ter izdelava rehabilitacijskih smernic in kliničnih poti. Urednici in večina avtorjev priročnika je sodelavcev kanadskega centra na univerzi McMaster (*Centre for Evidence-Based Rehabilitation*, <http://www.srs-mcmaster.ca/ResearchResourcesnbsp/CentreforEvidenceBasedRehabilitation/tabid/543/Default.aspx>), ki mu zlasti na področju delovne terapije pripada pionirska vloga pri razvoju z dokazi utemeljene prakse v zdravstvu. Nemajhne izzive z dokazi podprte prakse v medicinski rehabilitaciji in fizioterapiji preišljeno obravnava pregledni članek (30), ki je hkrati lepo opozorilo, da tehtnejše dokaze oziroma mnenja včasih lahko najdemo (in torej moramo iskati) tudi v manj prestižnih virih (v tem primeru v poljskem časopisu, ki ga ne indeksira nobena izmed najpomembnejših bibliografskih zbirk in izhaja v angleškem jeziku šele pet let), torej tudi dodatna vzpodbuda za ustvarjanje in branje Rehabilitacije.

Vse to nas vrača k izhodiščem, zato se moramo soočiti z dejstvom, da tako splošni kriteriji kot konkretne uporabe z dokazi podprte medicine zahtevajo dobro razumevanje osnov statistike. O težavah s tem v medicini (in drugod) je bilo v obdobju z dokazi podprte medicine napisanega še več tehtnega kot prej (31-33), na kar sem opozarjal že v sorodnem prispevku za lanske Rehabilitacijske dneve (34), a čisto nič ne kaže, da bi se razkorak med ideali in stvarnostjo manjšal. Seveda niti ta prispevek ne more seči dosti dlje kot ostala literatura o medicini, podprti z dokazi, torej do želja (»to bi morali vedeti«) oziroma napotkov (»o tem si preberite v ustreznih virih«), toda vsaj poskusiti moram povedati kaj javno koristnega tudi o tem vprašanju.

Vedno znova se namreč sprašujem, koliko rehabilitacijskih (in sploh zdravstvenih) strokovnjakov zares ve, kaj je to vrednost *p*? In kdaj je kdo (če sploh kdaj) nazadnje prebral kakšen učbenik biostatistike (in kdaj je bil ta napisan)? In če že za učbenike ni »časa«, kako je s članki? – Zelo javno koristno bi bilo, če bi si vsak vzel čas za kaj od spodaj naštetega, najbolje pa kar za vse. En zlahka dosegljiv (večina jih je namreč prosto dostopnih na spletu) in zelo kratek članek (večina jih ima namreč samo eno stran) na teden bi tako v dobrem letu zagotovil vsesplošno pripravljenosti na medicino, podprto z dokazi.

- »Klasični« oziroma že »legendarni« so kratki izobraževalni prispevki iz časopisa *BMJ (British Medical Journal)*, katerih avtorja sta J. M. Bland in D. G. Altman (v veliki večini primerov oba, v nekaj primerih eden od njiju ali oba v soavtorstvu s še kom) in nosijo »zaščitni znak« *Statistics Notes* bodisi v naslovu članka (prvih 47 člankov v obdobju 1994-2003 – (35) do (36)), bodisi v podnaslovu rubrike (*Education and debate*: 4 članki v obdobju 2004-2005 – (37) do (38); nato *Practice*: 4 članki v obdobju 2006-2009 – (39) do (40)). Pokrivajo tako rekoč vse temeljne teme in pojme biostatistike in napisani so na enkratno jedrnat in najširše razumljiv način. Lani je *BMJ* kot njihovo nadgradnjo uvedel serijo o snovanju raziskav v medicini in poročanju o njih (*Research Methods &*

Reporting), v kateri je doslej izšlo 10 člankov (od (41) do (42), od tega 4 v soavtorstvu Blanda ali Altmana).

- V Singapurju, ki slovi kot razumno in dosledno urejena država in družba (bržčas najbolj na svetu), tudi stalno izobraževanje zdravnikov jemljejo zelo resno. Niz statističnih izobraževalnih člankov (ki so izrazito praktično usmerjeni, vključno z zaslonskimi slikami dela s statističnim programskim paketom, a zato nič manj strokovno korektni) v njihovem zdravniškem časopisu se je začel s predstavitvijo pojma »randomiziran klinični poskus« (43), ki ji je sledil celoten tečaj statistike na treh stopnjah. Na 1. stopnji so začeli z osnovami prikaza podatkov (44), na 2. stopnji z multiplo linearno regresijo (45), na 3. stopnji pa prišli od analize ponovljenih meritev (46) preko različnih multivariatnih metod do linearnih strukturnih enačb (47). Zadnja tema (pri kateri, kot upam, da kdo, ki to bere, že ve, gre za preizkušanje vzročnih modelov) priča tudi o naraščajočem pomenu družboslovne statistike in metodologije za zdravstvo, še zlasti za znanstveno utemeljene prakse. Najpomembnejše pa je, da se je vsak članek zaključil s testom znanja, ki ga je bilo mogoče po reševanju – seveda do določenega roka in z ustreznimi zagotovili o samostojnem delu – poslati na zdravniško zbornico, ki ga je ocenila in uspešnim priznala kreditne točke!
- Zanimivo in pomembno je prebrati tudi kakšen zahtevnejši članek v povezavi z medicino, podprto z dokazi. Vsebinsko, metodološko in slogovno zgleden je

pregled sistematičnih pregledov diagnostičnih testov v onkologiji (48), v katerem je skupina avtorjev (v kateri so seveda prevladovali statistiki) razkrila, da si vsak sistematični pregled še zdaleč ne zasluži slepega zaupanja, saj imajo tudi sistematični pregledi sami lahko (oziroma, žal, praviloma, in to resne) metodološke pomanjkljivosti.

- Zelo poučne članke za zdravstvene strokovnjake izpod peresa statistikov najdemo tudi na področju rehabilitacije. Svež primer opozarja na zaskrbljujočo pogostost zmotnega razumevanja pojma »študije primerov in kontrol« v rehabilitaciji (49,50). Za vsakogar, ki se loteva razvrščanja študij za potrebe z dokazi podprte rehabilitacije, je torej tudi to obvezno čtivo.

ZAKLJUČEK

Najkrajše in le malo poenostavljeno povedano gre pri medicini, podprti z dokazi, za razumnost. Pri tem neposredno in neizbežno izhajamo iz spoznanj in vrednot evropskega humanizma in razvetljenstva (ki temeljijo na izbranih spoznanjih in vrednotah starih Grkov in Rimljanov, povzetih in dopoljenih v evropski renesansi), oplemenitenih skozi filozofiji logičnega pozitivizma in znanstvenega realizma. Če to ilustriram na način, ki hkrati izreka dolžno priznanje žlahtni tradiciji, je torej potrebno vse medicinske podatke in objave jemati takole:

CVM·GRANO·SALIS

Preplet osebnega prepričanja z znanstvenimi in strokovnimi vprašanji zaključujem z mislijo, da bomo z dokazi podprto medicino (in zdravstvo nasploh in sploh vsako znanstveno utemeljeno prakso) najboljše udejanjali, če bomo zvesti altruizmu kot ponudniki in stoicizmu kot uporabniki storitev, torej vedno skrbeli predvsem za čim uspešnejše uveljavljanje pravic drugih in izpolnjevanje lastnih dolžnosti, ne obratno, ter če bomo vedno in za vsako ceno upoštevali moč argumentov in nikoli in za nobeno ceno ne bomo podlegli argumentom moči.

Literatura:

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
2. Guyatt G, Cook D, Haynes B. Evidence based medicine has come a long way. *BMJ* 2004;329:990-1.
3. Prepis spletne razprave. What's the evidence that evidence based medicine changes anything? *BMJ* 4.11.2004.
4. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/329/7474/DC1>
5. Lancet. Evidence-based medicine, in its place. 1995; 346:785.
6. Druss B. Evidence based medicine: does it make a difference? Use wisely. *BMJ* 2005;330:92.
7. Glasziou P. Evidence based medicine: does it make a difference? Make it evidence informed practice with a little wisdom. *BMJ* 2005;330:92.
8. Grahame-Smith D. Evidence based medicine: Socratic dissent. *BMJ* 1995;310:1126-7.
9. Rodwin MA. The Politics of Evidence-Based Medicine. *J Health Polit Policy Law* 2001;26:439-46.
10. Švab I, Car J. Znanstveno utemeljena medicina v družinski oz. splošni medicini. *Zdrav Varstvo* 1999;38: 295-7.

10. Petek D, Kopčavar-Guček N, Švab I. Znanstveno utemeljena družinska medicina. *Zdrav Vestn* 2001;70: 235-7.
11. Čuk A. Na izsledkih temelječa medicina – I. Splošna načela. *Zdrav Vestn* 2003; 72:695-9.
12. Čuk A. Na izsledkih temelječa medicina – II. Klinična uporaba in kritike. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 19-23.
13. Drinovec J. Ali na izsledkih temelječa medicina s kliničnimi smernicami zdravnika omejuje? *Zdrav Vestn* 2006; 75: 653-7.
14. Rems M. Na izsledkih temelječa kirurgija. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 257–62.
15. Fras Z (ur.). Slovenski priročnik za smernice. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2003. http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/kakovost/prirocniki_in_publikacije/prirocnik_za_smernice_slo.pdf
16. Yazbeck A-M, Robida A (ur.). Metodološka priporočila za oblikovanje in uvajanje kliničnih poti. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2006. http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/kakovost/prirocniki_in_publikacije/Prirocnik_-_Klinicne_poti.pdf
17. Guyatt G. Preface. V: Guyatt G, Rennie D. Users' guide to the medical literature. Chicago, IL: American Medical Association, 2001:xiv.
18. Isaacs D, Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence based medicine. *BMJ* 1999;319:1618.
19. Muir Gray JA. Evidence-based healthcare: how to make health policy and management decisions, 2. izd. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001.
20. Liddle J, Williamson M, Irwig L. Method for evaluating research & guideline evidence. Sydney: New South Wales Department of Health, 1996.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, za GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, za GRADE Working Group. GRADE: what is »quality of evidence« and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.
23. Green ML, Ellis PJ. Impact of an evidence-based medicine curriculum based on adult learning theory. *Gen Intern Med* 1997;12:742-50.
24. Smith CA, Ganschow PS, Reilly BM, Evans AT, McNutt RA, Osei A, et al. Teaching residents evidence-based medicine skills: a controlled trial of effectiveness and assessment of durability. *Gen Intern Med* 2000;15:710-5.
25. Coomarasamy A, Khan KS. What's the evidence that postgraduate teaching in evidence-based medicine changes anything? A systematic review. *BMJ* 2004;329:1017-9.
26. Laver Fawcett AJ. Principles of assessment and outcome measurement for occupational therapists and physiotherapists: theory, skills and application. Chichester: Wiley, 2007.
27. Puh U, Hlebš S. Fizioterapija v prihodnosti: z dokazi podprta praksa. *Rehabilitacija* 2009; 8/supl.1:53-9.
28. Nezu AM, Maguth Nezu C (ur.). Evidence-based Outcome Research A practical guide to conducting Randomized controlled trials For psychosocial interventions Oxford: Oxford University Press, 2008.
29. Law M, MacDermid J (ur.). Evidence-based rehabilitation: a guide to practice, 2. izd. Thorofare: Slack, 2008.
30. Oostendorp RAB, Nijhuis-van der Sanden MWG, Heerkens YF, Hendriks EHM, Huijbregts PA. Evidence-based rehabilitation medicine and physiotherapy: a critical appraisal. *Rehabilitacja medyczna=Medical Rehabilitation* 2008;12:1-7. http://www.rehmed.pl/images/upload/pdf_en/2008/1_2008/Oostendorp.pdf
31. Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ* 1994;308:283-4.
32. Altman DG, Goodman SN, Schroter, S. How statistical expertise is used in medical research. *JAMA* 2002;287:2817-20.
33. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Medicine* 2005;2:e124.
34. Vidmar G. Od podatkov do znanja za rehabilitacijo prihodnosti. *Rehabilitacija* 2009;8/supl.1:82-6.
35. Bland JM, Altman DG. Correlation, regression, and repeated data. *BMJ* 1994;308:896.
36. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003;326:219.

37. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ* 2004; 328:1073.
38. Douglas G Altman and J Martin Bland. Standard deviations and standard errors. *BMJ* 2005;331:903.
39. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables *BMJ* 2006;332:1080.
40. Bland JM, Altman DG. Analysis of continuous data from small samples *BMJ* 2009;338:a3166.
41. Bland JM. The tyranny of power: is there a better way to calculate sample size? *BMJ* 2009;339:b3985.
42. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, Williamson PR. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ* 2010;340:c365.
43. Chan YH. Randomised controlled trials (RCTs) – essentials. *Singapore Med J* 2003;44:60-3.
44. Chan YH. *Biostatistics 101: data presentation*. Singapore Med J 2003;44:280-5.
45. Chan YH. *Biostatistics 201: linear regression analysis*. Singapore Med J 2004;45:55-61.
46. Chan YH. *Biostatistics 301: repeated measurement analysis*. Singapore Med J 2004;45:354-69.
47. Chan YH. *Biostatistics 308: structural equation modeling*. Singapore Med J 2005;46:675-80.
48. Mallett S, Deeks JJ, Halligan S, Hopewell S, Cornelius V, Altman DG. Systematic reviews of diagnostic tests in cancer: review of methods and reporting. *BMJ* 2006;333:413. doi:10.1136/bmj.38895.467130.55
49. Mayo NE, Goldberg MS. When is a case-control study not a case-control study? *J Rehabil Med* 2009;41:209-16.
50. Mayo NE, Goldberg MS. When is a case-control study a case-control study? *J Rehabil Med* 2009;41:217-22.