

Dr Paweł Posadzki

**Evidence-based
medicine/practice
i systematyczne
przeglądy literatury**

Praktyczny podręcznik



Książka poświęcona jest zagadnieniu systematycznych przeglądów literatury (SPL), będących podstawowym narzędziem analitycznym w zakresie medycyny opartej na dowodach naukowych (*evidence-based medicine/practice*). Autor zachowuje równowagę między szerokim zakresem problematyki SPL a wysokim poziomem dyskusji. Podręcznik ten będzie użytecznym źródłem wiedzy dla badaczy z różnych dyscyplin, takich jak np. pielęgniarstwo, fizjoterapia, wychowanie fizyczne, dietetyka czy medycyna, pragnących opublikować swój pierwszy lub kolejny SPL w najwyższej klasy światowych czasopismach naukowych.



Dr Paweł Posadzki jest autorem ponad 140 opracowań naukowych. W 2022 r. znalazł się wśród 2% najbardziej wpływowych naukowców na świecie. Jego prace były cytowane w renomowanych czasopismach medycznych przez badaczy z uniwersytetów Harvard, Oxford czy Cambridge i wykorzystywane przez National Institute of Health, Komisję Europejską, National Cancer Institute czy firmę Pfizer. Przetłumaczono je na ponad 20 języków i są wykorzystywane przy tworzeniu wytycznych klinicznych i leczeniu milionów pacjentów. W 2011 r. otrzymał prestiżową nagrodę Royal College of Physicians (Londyn). Współpracował z WHO oraz ministerstwami zdrowia wielu krajów. Przygodę z medycyną opartą na dowodach naukowych rozpoczął w 2010 r. i kontynuuje po dziś dzień.

Dr Paweł Posadzki

**Evidence-based
medicine/practice
i systematyczne
przeeglądy literatury**

Praktyczny podręcznik



Redaktor prowadzący
Wojciech Nowakowski

Redakcja
Wojciech Nowakowski

Projekt okładki
Maciej Kwiatkowski

Skład
Maciej Torz

Copyright © by Paweł Posadzki 2023
Copyright © by Sorus 2023

Wydanie I, Poznań 2023

ISBN 978-83-67139-75-5

Wydaj z nami swoją książkę!

www.sorus.pl/dlaautorow

Wydawnictwo Sorus

Księgarnia internetowa: www.sorus.pl

Przygotowanie, druk i dystrybucja

DM Sorus Sp. z o.o.

ul. Bóżnicza 15/6, 61-751 Poznań tel.

+48 61 653 01 43

sorus@sorus.pl

Spis treści

Podziękowania	9
1. Wstęp	11
1.1. Co to jest <i>Evidence-Based Medicine/Practice</i> (czyli medycyna/praktyka oparta na dowodach naukowych)	11
1.2. Czym jest organizacja Cochrane?	12
1.3. Dlaczego systematyczne przeglądy literatury (SPL) i metaanalizy?	13
1.4. SPL jako część HTA	18
1.5. SPL jako część wytycznych klinicznych	19
1.6. Dla kogo jest przeznaczona ta książka	20
2. Typy SPL	22
2.1. Ewaluujący efekty/skuteczność terapii	23
2.2. Bezpieczeństwa stosowania (skutki uboczne)	24
2.3. Diagnostyczny	25
2.4. Progностyczny/predykcyjny	26
2.5. Badań jakościowych	27
2.6. Ekonomiczny	28
2.7. Systematyczne przeglądy badań przekrojowych (epidemiologicznych)	29
2.8. Etiologiczny	30
2.9. Przegląd wytycznych klinicznych	30
2.10. Systematyczny przegląd narzędzi badawczych	31
2.11. Systematyczny przegląd przeglądów systematycznych. .	32
2.12. Błyskawiczny	35
2.13. Inne (mieszany SPL)	36
2.14. Przegląd zakresowy (scopingowy)	37
3. Pierwsze kroki (albo SPL krok po kroku)	39
3.1. Określenie logicznych podstaw zadawania pytań badawczych	39

3.2. Jak ważny jest protokół?	41
3.3. Zadawanie ukierunkowanego pytania badawczego/wy- bór właściwej hipotezy	42
3.4. Sformułowanie strategii przeszukiwania	45
3.5. Wybór odpowiednich baz danych	51
3.6. Sformułowanie kryteriów włączenia i wykluczenia ba- dań (PICOS)	56
3.7. Przeszukiwanie abstraktów/streszczeń (tzw. screening) oraz pełnych artykułów	58
3.8. Gromadzenie/ekstrakcja danych	65
3.9. Ocena ryzyka błędu systematycznego, ang. risk of bias assessment	69
3.9.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego w rando- mizowanych badaniach klinicznych dotyczących skuteczności/efektywności	70
3.9.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego w bada- niach diagnostycznych	76
3.9.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego w bada- niach i modelach prognostycznych	77
3.9.4. Ocena ryzyka błędu systematycznego w bada- niach jakościowych	78
3.9.5. Ocena ryzyka błędu w systematycznych przeglą- dach literatury	78
3.10. Metaanaliza badań porównawczych (wraz z określe- niem ich niejednorodności, a także ocenia kompletno- ści, spójności, precyzyjności i statystycznej mocy efek- tu)	87
3.10.1. Mierzenie wielkości efektu terapeutycznego. . .	90
3.10.2. Analiza heterogeniczności	93
3.11. Meta-analiza sieciowa (ang. network meta-analysis) . . .	96
3.12. Synteza ilościowa (narracyjna)	98
3.13. Wyciąganie zrównoważonych wniosków wraz z formu- łowaniem zaleceń praktycznych i teoretycznych.	102
3.14. Formułowanie zaleceń praktycznych i teoretycznych. . .	103
4. GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Deve- lopment and Evaluations)	105

5. Raportowanie SPL oraz unikanie podstawowych błędów.	115
6. Zastosowanie nowych technologii w SPL.	121
6.1. Słabe i mocne strony omawianych technologii.	124
6.2. Droga na przyszłość? SPL, <i>quo vadis</i> ?	124
Bibliografia	127
Spis tabel	135
Spis rycin	136
Załącznik 1. Strategia własna dla bazy danych MEDLINE (wraz z filtrem do wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych)	137

Podziękowania

Korzystając z okazji, chciałbym podziękować wszystkim osobom, które przyczyniły się pośrednio lub bezpośrednio do napisania tej książki. I tak, zaczynając w kolejności chronologicznej, najserdeczniejsze podziękowania dla mojego serdecznego przyjaciela, a jednocześnie promotora, Profesora Janusza Zdebskiego. To on dzięki swoim cennym wskazówkom, a także niezwyklej życzliwości i empatii wprowadził mnie do świata nauki. Dziękuję także Profesorowi Tadeuszowi Kasperczykowi za godziny spędzone w Jego gabinecie na konsultacjach oraz burzach mózgów, które przyczyniły się do poszerzenia moich horyzontów naukowych. Równie serdeczne podziękowania kieruję w stronę emerytowanego już Profesora Simona Donella z Uniwersytetu Wschodnia Anglia, Norwich (University of East Anglia, Norwich Medical School), który jako pierwszy uwierzył we mnie (po zakończeniu doktoratu), oferując mi pracę we wspomnianej jednostce. Szczególnie serdecznie dziękuję emerytowanemu profesorowi Edzardowi Ernstowi z Uniwersytetu Exeter. On bowiem wprowadził mnie w świat EBM i systematycznych przeglądów literatury (SPL), gdzie nauczyłem się jednej z najbardziej podstawowych umiejętności naukowca, tj. krytycznego myślenia. Bardzo serdeczne podziękowania kieruję również w stronę obecnych przełożonych, tj. Dra Roberta Wolffa i Profesora Josa Kleijnena z Uniwersytetu Maastricht oraz właściciela jednej z pierwszych firm konsultingowych zajmujących się SPL, a także byłego dyrektora Centre for Reviews and Dissemination Uniwersytetu York oraz szefa Cochrane Centre, The Netherlands za

możliwość pracy w jego firmie oraz dalsze doskonalenie warsztatu SPL. Podziękowania również dla Profesor Małgorzaty Bały za jej ciągłą życzliwość i wsparcie. Dziękuję również rodzicom, bratu oraz córce za ich nieustającą miłość.

1. Wstęp

1.1. Co to jest *Evidence-Based Medicine/Practice* (czyli medycyna/praktyka oparta na dowodach naukowych)

Medycyna oparta na dowodach naukowych, ang. *evidence-based medicine/practice* (EBM/EBP, tutaj często stosowane naprzemiennie), to ruch, który narodził się w krajach zachodnich na początku lat 90. poprzedniego stulecia (1). Zakłada on, że każda procedura medyczna, użycie każdego leku przyjmowanego przez pacjentów powinno uprzednio mieć solidne dowody czy dane naukowe potwierdzające jego skuteczność, opłacalność i bezpieczeństwo stosowania (2, 3). Innymi słowy, najpierw należy znaleźć przekonujące dowody naukowe, zanim onkolog, pediatra, laryngolog, reumatolog, fizjoterapeuta, pielęgniarka czy inni specjaliści zaczną stosować daną procedurę w prewencji choroby, leczeniu chorób, dolegliwości czy usprawnianiu pacjentów (4). Ponadto EBM bierze pod uwagę preferencje pacjenta i indywidualną sytuację kliniczną oraz umiejętności i doświadczenie lekarzy (5). Integralną częścią EBM są systematyczne przeglądy literatury (SPL), o których mowa poniżej. Przeglądy te przyczyniły się do poprawy jakości i efektywności służby zdrowia na świecie (m.in. poprzez redukcję kosztów czy racjonalizację wydatków) oraz jakości życia i zdrowia pacjentów. Często zdarza się, iż SPL pomagają w redukcji śmiertelności (6-12). Za prekursora EBM/EBP uważa się szkockiego lekarza Archiego Cochrane'a, który w latach 60. i 70. ubiegłego wieku propagował idee związane z tym ruchem.

1.2. Czym jest organizacja Cochrane?

Organizacja Cochrane to około 117 tys. osób ze 190 krajów świata, w tym wybitni klinicyści, lekarze, metodolodzy, statystycy, epidemiolodzy czy ekonomiści zdrowia. Organizacja ta kontynuuje prace rozpoczęte przez Archiego Cochrane'a i w znacznej mierze przyczynia się po pierwsze do poprawy jakości opieki zdrowotnej na świecie i redukcji kosztów z nią związanych, a po drugie – do rozwoju i poprawy jakości SPL („złoty standard” tego typu badań). Standardy te organizacja Cochrane osiąga m.in. poprzez rozwój badań nad aspektami metodologicznymi SPL, takimi jak przeszukiwanie elektronicznych baz danych w celu odnalezienia badań (poprawa sensytywności i specyficzności), ocena ich jakości, statystyczna/ekonomiczna analiza czy jednorodne raportowanie, i opracowała podręcznik oraz specjalistyczne oprogramowanie dla badaczy przygotowujących przeglądy (www.cochrane.org).

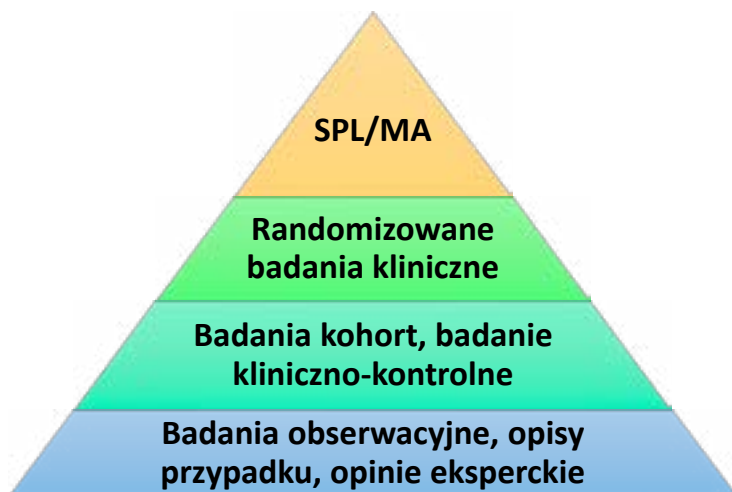
1.3. Dlaczego systematyczne przeglądy literatury (SPL) i metaanalizy?

Systematyczne przeglądy literatury (SPL) to badania ewaluacyjne lub badania badań (ang. *secondary research*) (13). W lutym 2018 r. zaproszono redaktorów naczelnych 118 czasopism oznaczonych jako Core Clinical Journals (czyli najlepszych czasopism medycznych świata, takich jak *Lancet*, *JAMA*, *Annals of Internal Medicine* czy *BMJ*) przez National Library of Medicine (Stany Zjednoczone) do udziału w ankiecie/badaniu. Spośród 118 redaktorów naczelnych 73 udzieliło odpowiedzi. 80% z nich uznało systematyczny przegląd literatury (z lub bez metaanalizy) za badanie oryginalne, a 65% (bez metaanalizy) za badanie oryginalne, 91% z nich regularnie publikowało SPL w najlepszych czasopismach medycznych świata (14). W praktyce ci właśnie

redaktorzy stoją na straży jakości publikacji w nauce i decydują o oryginalności badania.

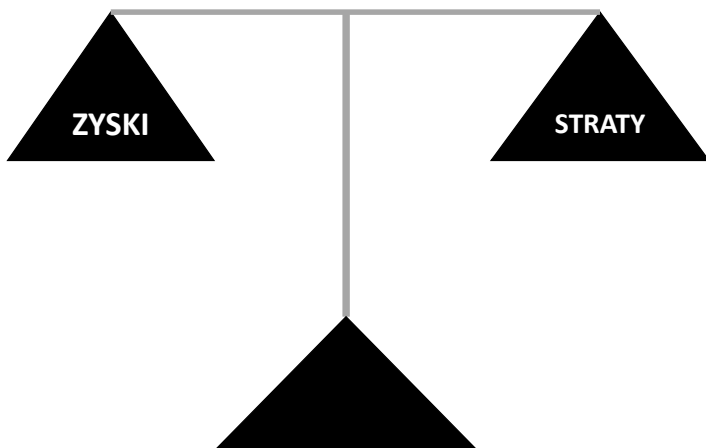
SPL mogą dotyczyć procedur terapeutycznych (np. leków, zabiegów chirurgicznych), metod diagnostycznych (np. testów ciążowych), prognostycznych (np. czynników psychospołecznych w prognozowaniu choroby niedokrwiennej serca) czy prewencyjnych (np. zapobiegania samobójstwom) i pomagają specjalistom z zakresu medycyny/nauk o zdrowiu w podejmowaniu racjonalnych decyzji opartych na faktach, liczbach, danych, np. oceny skuteczności i wprowadzenia leku czy wyrobu medycznego na rynek, a także finansowania go ze środków publicznych (15). SPL to rzetelne i rygorystyczne badanie o precyzyjnie określonej metodologii, przeprowadzone w taki sposób, by było powtarzalne dla osób znających tę metodologię. Badania typu SPL polegają na systematyzowaniu, poszukiwaniu i znajdowaniu luk w stanie wiedzy, stanowiąc niekiedy warunek *sine qua non* w realizowaniu innych projektów, takich jak np. badania z randomizacją. Badania typu SPL mają ściśle określoną strukturę/schemat, a proces ich przygotowywania obejmuje kilka etapów, o których będzie mowa w poszczególnych podrozdziałach. Badania te cechuje niezwykle wysoki rygor metodologiczny i szczegółowość; często, lecz nie zawsze, zakończone są metaanalizą, tj. syntezą ilościową (16, 17). Dlatego też znalazły się one na szczycie hierarchii dowodów naukowych (por. ryc. 1, jedną z najbardziej znanych rycin w świecie EBM/EBP, stworzoną przez badaczy z Uniwersytetu Oksfordzkiego). U podnóża tej piramidy znajdują się badania obserwacyjne, niekontrolowane, studia przypadku czy opinie eksperckie. Idąc w górę, napotkamy na np. badania kohortowe, a kolejno badania z randomizacją (choć w ostatnich latach sugerowano inny sposób patrzenia na tę piramidę). Czytelnik

zaznajomiony nieco z metodologią badań naukowych będzie doskonale wiedział, iż idąc w górę piramidy, zmniejsza się ryzyko błędu, a zwiększa wiarygodność i rzetelność wyników.

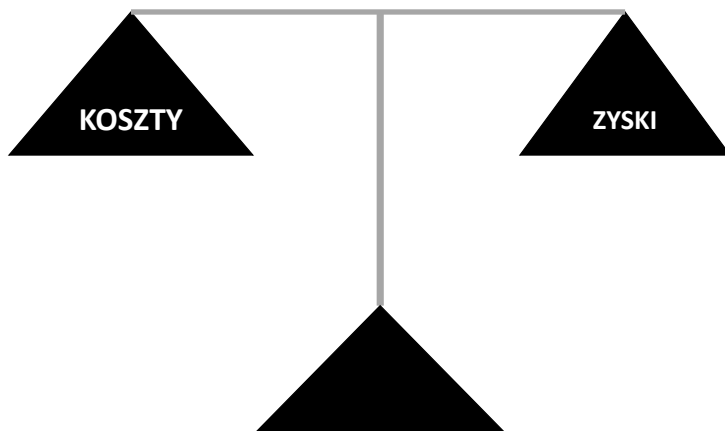


Ryc. 1. Hierarchia dowodów naukowych

Systematyczne przeglądy literatury pozwalają m.in. na ustalenie tzw. współczynnika korzyści do szkód (ang. *risk-benefit ratio*, ryc. 2). Chodzi o to, aby ustalić, czy korzyści wynikające ze stosowania np. szczepionki przeciwko COVID przewyższają ryzyko (każdy bowiem lek czy procedura medyczna niesie ze sobą pewne ryzyko wynikające z jej stosowania). Przeglądy systematyczne niekiedy pozwalają też na określenie tzw. współczynnika zysków do poniesionych kosztów (ang. *cost-benefit ratio*, ryc. 3). Chodzi też o to, aby dana terapia nie tylko była wysoce skuteczna, bezpieczna w stosowaniu, ale i efektywna ekonomicznie (biorąc pod uwagę pieniądze podatnika).

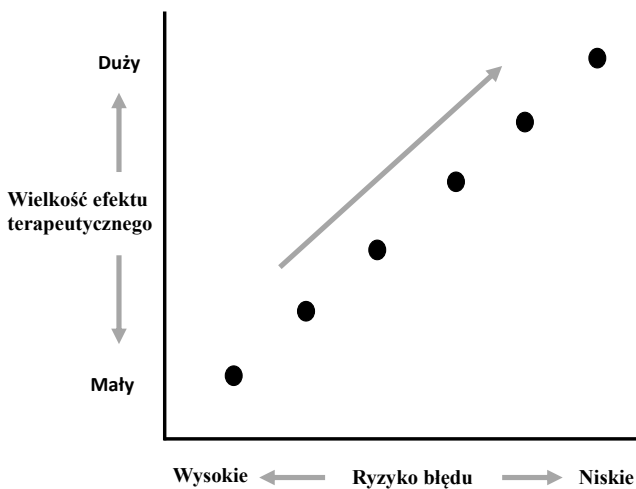


Ryc. 2. Współczynnik zysków do strat (ang. *risk-benefit ratio*)

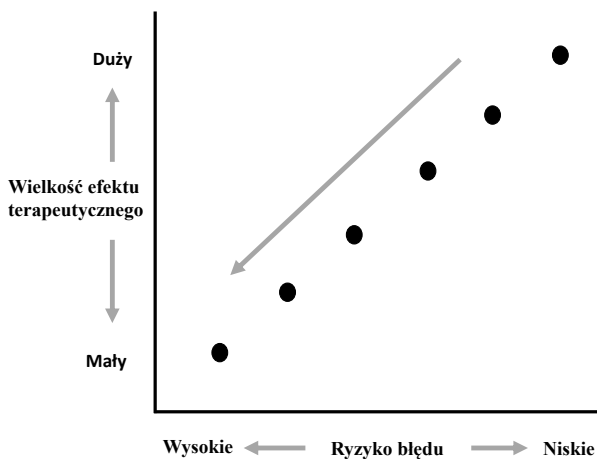


Ryc. 3. Współczynnik kosztów do zysków (ang. *cost-benefit ratio*)

Systematyczne przeglądy literatury pozwalają też na odróżnienie skutecznej terapii od tej, która jest nieskuteczna (ryc. 4-5).



Ryc. 4. Przykład skutecznej terapii



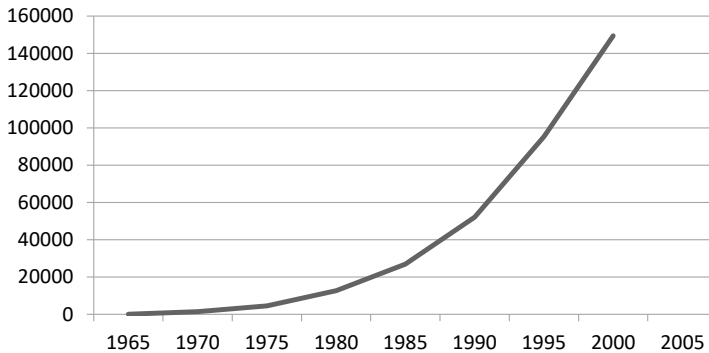
Ryc. 5. Przykład nieskutecznej terapii

Na rysunku 4 mamy do czynienia z przykładem skutecznej terapii, gdzie wielkość efektu terapeutycznego jest wysoka, a ryzyko błędu niskie. Niestety zdarza się bardzo często, że efekt terapeutyczny jest niewielki, a ryzyko błędu wysokie (ryc. 5). SPL bardzo często pomagają w uśrednieniu tego efektu terapeutycznego (por. rozdział dotyczący metaanalizy), jednocześnie biorąc pod uwagę ryzyko błędu (por. rozdział dotyczący ryzyka błędu systematycznego).

Jednym z powodów wzrastającej popularności systematycznych przeglądów literatury była i jest rosnąca liczba randomizowanych badań klinicznych. Rosnący trend na przestrzeni ostatnich 40 lat ilustruje ryc. 6 (2). Ten wzrost popularności związany jest z omawianym wcześniej ruchem EBM, a także racjonalizacją wydatków na służbę zdrowia. Wraz ze wzrostem popularności randomizowanych badań klinicznych rosła też popularność SPL. Szacuje się, że na świecie publikowanych jest ok. 80 SPL dziennie (liczba ta będzie prawdopodobnie rosła). Dla porównania – liczba publikowanych SPL w roku 2000 wynosiła ok. 1400, w 2010 – ok. 5000, a w 2019 – już ok. 30 000 w skali roku (18). Wydaje się więc, że osoby zainteresowane karierą w świecie EBM/EBP znajdą tutaj zatrudnienie na następne kilka lub kilkanaście lat.

W skład zespołu badawczego SPL wchodzi zwykle eksperci z wielu dziedzin wiedzy (często zależy to też od pytania badawczego), np.:

- klinicysta,
- specjalista metodolog,
- statystyk,
- epidemiolog,
- ekonomista,
- przedstawiciel grup konsumenckich.



Ryc. 6. Liczba randomizowanych badań klinicznych opublikowanych na przestrzeni 40 lat

Badania te, tak samo jak badania kliniczne, powinny być poprzedzone napisaniem i opublikowaniem protokołu w czasopismach naukowych bądź specjalistycznych bazach danych, np. PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO). Procedury te stosuje się w celu poprawy transparentności procesu badawczego, zapobiegania ewentualnym odstępstwom od protokołu, jak i zmniejszania liczby niepotrzebnych badań na ten sam temat (tzw. marnotrawstwo badawcze) (19).

1.4. SPL jako część HTA

Nowe leki, szczepionki czy technologie zdrowotne są nieustannie rozwijane i udoskonalane. Jednakże implikacje dla zdrowia i życia pacjentów oraz wpływ na funkcjonowanie systemu służby zdrowia często pozostają zagadką. Ocena technologii zdrowotnej (ang. *health technology assessment* (HTA)) to systematyczne, multidyscyplinarne podejście do ewaluacji omawianych technologii pod kątem zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich skutków zdrowotnych. Celem tego multidyscyplinarnego procesu jest ocena wartości i przydatności

poszczególnej technologii w systemie służby zdrowia danego kraju. HTA cechuje transparentność i rzetelność oraz może zostać wykorzystana np. przez osoby z kręgu polityki zdrowotnej w celu podejmowania decyzji opartej na dowodach naukowych. HTA często opisuje się jako pomost pomiędzy światem badawczym a światem polityki zdrowotnej, HTA dokonuje bowiem syntezy informacji na temat medycznych, ekonomicznych, społecznych czy etycznych aspektów związanych z użyciem omawianej technologii czy leku. Czemu więc mowa o SPL przy okazji HTA? Otóż HTA często składa się z kilku osobnych SPL, które dotyczą efektywności (czy to działań), bezpieczeństwa stosowania (profil skutków ubocznych) oraz kosztów danej technologii (efektywność ekonomiczna), a na ich podstawie dokonywana jest całościowa decyzja odnośnie do rekomendowania lub nie np. szczepionki przeciwko COVID-19.

1.5. SPL jako część wytycznych klinicznych

Wytyczne kliniczne to systematycznie opracowane oświadczenia lub rekomendacje mające pomóc lekarzowi, fizjoterapeucie, pielęgniarce oraz pacjentowi w podejmowaniu decyzji (opartych na dowodach naukowych) związanych z opieką zdrowotną. Bardzo ogólnie i w telegraficznym skrócie rzecz ujmując, proces tworzenia wytycznych klinicznych składa się z następujących etapów/faz: 1) Zdefiniowanie zakresu i celów (np. diagnoza i leczenie bólów dolnego odcinka kręgosłupa); 2) Zaangażowanie interesariuszy (Krajowa Izba Fizjoterapeutów, chirurdzy, ortopedzi); 3) Rygor metodologiczny; 4) Przejrzystość prezentacji; 5) Stosowalność w praktyce; 6) Niezależność redakcyjna oraz 7) Ogólna ocena wytycznych. Kolejny raz zabrzmi pytanie, dlaczego SPL w wytycznych klinicznych? Odpowiedź jest następująca: wytyczne kliniczne tworzy się na podstawie całokształtu

zgrupowanych dowodów naukowych. Truizmem jest zatem stwierdzenie, że im więcej dowodów/badań naukowych o wysokiej jakości metodologicznej gromadzi się podczas SPL, tym większa klarowność wytycznych klinicznych oraz podejmowanych decyzji, jak i w konsekwencji – większe korzyści dla zdrowia pacjenta. SPL dotyczy wyżej wymienionego etapu trzeciego, gdzie kryteria wyboru dowodów, mocne i słabe strony dowodów naukowych, sposoby formułowania rekomendacji są jasno i wyraźnie opisane. Podczas tworzenia wytycznych klinicznych bardzo często stosuje się też system do oceny jakości dowodów naukowych (por. rozdz. 4 – GRADE). Dodatkowo też korzyści zdrowotne, skutki uboczne i zagrożenia zostały wzięte pod uwagę w formułowaniu wytycznych, które zostały zweryfikowane zewnętrznie przez ekspertów przed ich publikacją. Ważną cechą wytycznych klinicznych jest również harmonogram ich aktualizacji, np. co 3 lata (gdyż bywają obszary medycyny czy nauk o zdrowiu, gdzie dowody naukowe ulegają dezaktualizacji w tym właśnie tempie).

1.6. Dla kogo jest przeznaczona ta książka

Książka ta została napisana dla osób, które z jednej strony rozumieją podstawowe pojęcia dotyczące badań w naukach medycznych czy o zdrowiu, a z drugiej – dla osób stawiających pierwsze kroki w przeglądach systematycznych. Myślę też, że osoby, które mają już pewne doświadczenie w SPL, również znajdą interesujące informacje, np. na temat wykorzystania nowoczesnych technologii w procesie SPL (por. rozdz. 6). Ponadto, biorąc pod uwagę fakt, iż podobne opracowanie na rynku polskim ma już prawie 15 lat – sporo się zmieniło w zakresie omawianych metod od czasu publikacji Piotra Gajewskiego i wsp. z 2008 r. (2), np. przeglądy diagnostyczne czy prognostyczne zyskiwały i wciąż zyskują popularność. Oczywiście nie jest intencją

autora, aby podręcznik ten używany był do oceny jakości SPL, do tego służą bardziej obszerne opracowania publikowane regularnie przez np. Cochrane Methods Group. Nadzieją autora jest jednak to, aby była zachowana równowaga pomiędzy szerokim zakresem problematyki SPL a jednocześnie wysokim poziomem merytorycznej dyskusji oraz aby badacz pragnący opublikować swój SPL w najwyższej klasie światowych czasopismach naukowych był w stanie podjąć wyzwanie. Na samym początku chciałbym zwrócić uwagę na trudności w tłumaczeniu niektórych zwrotów używanych w oryginalnej, tzn. anglojęzycznej terminologii EBM/SPL. Niektóre z nich mogą wydawać się śmieszne (np. wykres balonikowy), jednakże do tej pory nie znaleziono lepszego tłumaczenia. Być może potrzebna jest dalsza debata akademicka na temat stworzenia „własnej”, tzn. polskojęzycznej terminologii SPL.