

Gdje su dokazi?

Kako znamo da određena terapija uistinu djeluje? Koliko su dokazi pouzdani? Kako možemo osigurati da istraživanja različitih terapija uistinu odgovaraju potrebama pacijenata? To su samo neka od pitanja kojima se bavi knjiga *Gdje su dokazi?* Prepuna zanimljivih primjera, knjiga će inspirirati i pacijente i zdravstvene djelatnike. Sadrži provokativne informacije o testovima kojima je cilj otkriti bolesti u ranoj fazi, objašnjava zašto rana dijagnoza nije uvijek i bolja, zašto više terapije nije nužno i učinkovitije. Objašnjava i kako se rješavaju dvojbe o učincima terapija, kako se objektivno provjeravaju

terapije, kako ne smijemo zanemariti igru slučajnosti. Također objašnjava i važnost procjene svih bitnih dokaza, opisuje zašto pretjerano reguliranje istraživanja može biti štetno te daje primjere dobrih, loših i nepotrebnih istraživanja. Govori nam ova knjiga da se provođenje pravih istraživanja tiče svih nas i odgovara na pitanje što čini bolje zdravstvo. Na kraju autori predlažu plan za bolju budućnost čiji je cilj provođenje istraživanja koja su nam uistinu potrebna. *Gdje su dokazi?* potiče i pacijente i liječnike da se uključe u proces poboljšanja trenutnih istraživanja i budućih terapija.

**BOLJA ISTRAŽIVANJA
ZA BOLJE ZDRAVLJE**

49,00 Kn

ISBN 978-953-313-201-0



9 789533 133010

Gdje su dokazi?

Evans, Thornton, Chalmers, Glasziou

PROFIL

Gdje su dokazi

BOLJA ISTRAŽIVANJA
ZA BOLJE ZDRAVLJE



Imogen Evans
Hazel Thornton
Iain Chalmers
Paul Glasziou



PROFIL

Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers, Paul Glasziou

GDJE SU DOKAZI?

BOLJA ISTRAŽIVANJA ZA BOLJE ZDRAVLJE

Izdavač
Profil Knjiga, Kaptol 25, Zagreb

Za izdavača
Daniel Žderić

Urednica hrvatskog izdanja
Livia Puljak

Lektura i korektura
Josipa Korljan

Grafičko oblikovanje
Jadranka Matas

Naslovnica
Maša Vukmanović

Naslov izvornika: *Testing Treatments – Better research for better healthcare*
© 2011 Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers and Paul Glasziou
© Za hrvatsko izdanje: Livia Puljak

Tisak
Profil International, ožujak 2014.

Sva prava pridržana. Nijedan dio ove knjige ne može biti objavljen ili pretisnut bez prethodne suglasnosti nakladnika i vlasnika autorskih prava.

Prijevod i izdavanje ove knjige omogućilo je Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta, u okviru programa popularizacije znanosti.

CIP zapis dostupan u računalnome katalogu
Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu pod brojem 871712

ISBN 978-953-313-301-0 GDJE SU DOKAZI?

**Imogen Evans, Hazel Thornton,
Iain Chalmers, Paul Glasziou**

GDJE SU DOKAZI?

BOLJA ISTRAŽIVANJA ZA BOLJE ZDRAVLJE

Prevela s engleskog
Livia Puljak

Revidirali
Matko Marušić, Damir Sapunar, Ana Utrobičić, Katarina Vučić



Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers and Paul Glasziou:
Testing Treatments
Better Research for Better Healthcare

First published in 2006 by The British Library
This second edition first published 2011 by Pinter & Martin Ltd

Copyright © 2011 Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers and Paul Glasziou
Foreword © 2011 Ben Goldacre
Foreword to the first edition © 2006 Nick Ross

The authors have asserted their moral right to be identified as the authors of this work
in accordance with the Copyright, Designs and Patents Act of 1988

All rights reserved

British Library Cataloguing in Publication Data
A catalogue record for this book is available from the British Library

ISBN 978-1-905177-48-6

This book is sold subject to the condition that it shall not, by way of trade and
otherwise, be lent, resold, hired out, or otherwise circulated without the publisher's
prior consent in any form or binding or cover other than that in which it is published
and without a similar condition being imposed on the subsequent purchaser

Printed and bound in Great Britain by TJ International Ltd., Padstow, Cornwall

This book has been printed on paper that is sourced and harvested from sustainable
forests and is FSC accredited

Pinter & Martin Ltd
6 Effra Parade
London SW2 1PS

www.pinterandmartin.com
Testing Treatments Interactive: www.testingtreatments.org

**Ovu knjigu posvećujemo
Williamu Silvermanu (1917. – 2004.),
koji nas je uvijek poticao
na preispitivanje autoriteta.**

SADRŽAJ

O autorima	viii
Zahvale	ix
Predgovor hrvatskom izdanju	xi
Predgovor: Ben Goldacre	xv
Predgovor prvom izdanju: Nick Ross	xix
Uvodna riječ	xxiii
Uvod	xxv
1. Je li novo ujedno i bolje?	1
2. Učinci kojima se nadamo, ali se ne ostvaruju	13
3. Više – ne nužno i bolje	21
4. Ranije – ne nužno i bolje	31
5. Kako riješiti dvojbe o učincima liječenja	49
6. Objektivna provjera učinaka liječenja	63
7. Igra slučajnosti ne smije se zanemariti	85
8. Procjenjivanje svih važnih, pouzdanih dokaza	93
9. Reguliranje istraživanja: pomoć ili prepreka?	105
10. Istraživanje – dobro, loše i nepotrebno	115
11. Provođenje pravih istraživanja tiče se svih nas	129
12. Što, dakle, zdravstvo čini boljim?	141
13. Plan za bolju budućnost: provođenje istraživanja koja su nam uistinu potrebna	159
Literatura	169
Dodatni izvori informacija	183
Popis crtica	187
Popis ključnih poruka	193
Kazalo pojmova	197

O AUTORIMA

Imogen Evans radila je kao liječnica i predavala u Kanadi i u Velikoj Britaniji prije nego što se počela baviti medicinskim novinarstvom u časopisu *The Lancet*. Od 1996. do 2005. godine radila je u Savjetu za medicinska istraživanja (engl. *Medical Research Council*), a sada se bavi istraživačkom etikom. Također je predstavljala britansku Vladu u Povjerenstvu za biomedicinsku etiku Vijeća Europe.

Hazel Thornton je nakon rutinske mamografije pozvana na sudjelovanje u kliničkom istraživanju kao ispitanica, ali je odbila sudjelovati jer je smatrala da o predloženom istraživanju nije dobila dovoljno informacija. Potaknuta tim iskustvom počela se zauzimati za uključivanje javnosti u istraživanja, s ciljem dobivanja rezultata i ishoda koji su važni bolesnicima. O toj je temi opsežno pisala i predavala.

Iain Chalmers radio je kao liječnik u Velikoj Britaniji i Palestini prije nego što je počeo istraživati zdravstvene usluge i upravljati Nacionalnom perinatološkom epidemiološkom jedinicom i nakon toga britanskim Cochrane centrom. Od 2003. vodi Inicijativu „James Lind“ (engl. *The James Lind Alliance*), koja promiče bolje kontrolirana istraživanja za bolje zdravlje, osobito većim uključivanjem javnosti.

Paul Glasziou je istraživač i dijelom radnog vremena liječnik obiteljske medicine. Nakon što je uočio da postoji jaz između znanosti i prakse posvetio se prepoznavanju i uklanjanju prepreka za korištenje rezultata kvalitetnih istraživanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Bio je urednik časopisa *Journal of Evidence-Based Medicine* i direktor Centra za medicinu utemeljenu na dokazima u Oxfordu od 2003. do 2010. godine. Autor je niza knjiga o praksi utemeljenoj na dokazima. Od srpnja 2010. stipendist je australskog Nacionalnog istraživačkog savjeta za zdravlje i medicinu (engl. *National Health and Medical Research Council Australia Fellowship*) na Sveučilištu Bond.

ZAHVALE

Zahvaljujemo svima koji su nam svojim dragocjenim komentarima ili na bilo koji drugi način pomogli pripremiti i objaviti drugo izdanje ove knjige. To su Claire Allen, Doug Altman, Patricia Atkinson, Alexandra Barratt, Paul Barrow, Ben Bauer, Michael Baum, Sarah Boseley, Joan Box, Anne Brice, Rebecca Brice, Amanda Burls, Hamish Chalmers, Jan Chalmers, Yao-long Chen, Olivia Clarke, Catrin Comeau, Rhiannon Comeau, Katherine Cowan, John Critchlow, Sally Crowe, Philipp Dahm, Chris Del Mar, Jenny Doust, Mary Dixon-Woods, Ben Djulbegovic, Iain Donaldson, George Ebers, Diana Elbourne, Murray Enkin, Chrissy Erueti, Curt Furberg, Mark Fenton, Lester Firkins, Peter Gotzsche, Muir Gray, Sally Green, Susan Green, Ben Goldacre, Metin Gulmezoglu, Andrew Herxheimer, Jini Hetherington, Julian Higgins, Jenny Hirst, Jeremy Howick, Les Irwig, Ray Jobling, Bethan Jones, Karsten Juhl Jorgensen, Bridget Kenner, Debbie Kennett, Gill Lever, Alessandro Liberati, Howard Mann, Tom Marshall, Robert Matthews, Margaret McCartney, Dominic McDonald, Scott Metcalfe, Iain Milne, Martin McKee, Sarah Moore, Daniel Nicolae, Andy Oxman, Kay Pattison, Angela Raffle, June Raine, Jake Ranson, James Read, Kiley Richmond, Ian Roberts, Nick Ross, Peter Rothwell, Karen Sandler, Emily Savage-Smith, Marion Savage-Smith, John Scadding, Lisa Schwartz, Haleema Shakur, Ruth Silverman, Ann Southwell, Pete Spain, Mark Starr, Melissa Sweet, Tilli Tansey, Tom Treasure, Ulrich Trohler, Liz Trotman, Liz Wager, Renee Watson, James Watt, Hywel Williams, Norman Williams, Steven Woloshin, Eleanor Woods i Ke-hu Yang.

Iain Chalmers i Paul Glasziou zahvaljuju britanskom Nacionalnom institutu za istraživanja u zdravstvu i medicini na potpori. Paul Glasziou također zahvaljuje australskom Nacionalnom istraživačkom savjetu za zdravstvo i medicinu.

Naš izdavač Martin Wagner iz izdavačke kuće Pinter & Martin zaslužuje posebnu zahvalu jer je cijelo vrijeme bio strpljiv, staložen i neprestano nas ohrabrivao.

PREDGOVOR HRVATSKOM IZDANJU

Moja mama i ja ne živimo u istom gradu pa često razgovaramo telefonom. Vrlo često razgovaramo o njezinu zdravlju s obzirom na to da mama kao osoba od šezdesetak godina ima niz kroničnih bolesti. Između ostalog, pati od visokog krvnog tlaka. Za tlak su joj propisane tablete koje, otkrila sam u jednom telefonskom razgovoru, više ne uzima. Umjesto toga pije čaj koji je kupila na tržnici. Čaj za tlak. Jer joj se čini da joj „te tablete baš nešto i ne pomažu“ i jer se boji da će se „naviknuti na njih“ pa je bolje da „uzima nešto prirodno“.

Ova priča ocrtava niz problema moderne medicine. Jedan je problem nesuradljivost bolesnika: mojoj je mami liječnik propisao tablete koje ona ne uzima. Drugi je problem samoliječenje: umjesto da se ponovno javi liječniku, mama je odlučila u potpunosti preuzeti njegovu ulogu. Treći je problem strah: boji se štetnih učinaka lijeka koji joj je propisan. A četvrti je problem učinkovitost terapije: mama je osjećala da joj lijekovi ne pomažu pa je posegnula za drugom terapijom. Ali, kako ona ili netko drugi može znati je li čaj koji uzima uistinu učinkovit? Na vrećici čaja ne pišu njegovi sastojci, piše samo da je to čaj protiv visokog tlaka. Mama ne zna koliko ga puta dnevno treba piti, niti koju količinu čaja treba pripremiti da bi terapija bila učinkovita. Mama ne zna ni ima li taj čaj kakve štetne posljedice. Nažalost, ni za mnoge lijekove za koje znamo od čega se sastoje i koliko ih puta dnevno trebamo uzimati još uvijek nemamo pouzdane informacije o njihovoj učinkovitosti i mogućim štetnim posljedicama.

Da bi se dobile informacije o dobrim i lošim učincima nekog lijeka – ili čaja, ili bilo koje druge potencijalne terapije – nužno je provesti objektivno, nepristrano, kontrolirano kliničko istraživanje u kojemu će ispitanici – koji će biti što sličniji – biti razvrstani u skupine od kojih će jedna primati novi lijek, a druga neće primati ništa ili će primati „stari“, tj. standardni lijek. Tijekom istraživanja mjerit će se ishodi koji su važni za kliničku praksu – ovisno o vrsti terapije – primjerice, smanjuje li terapija krvni tlak, ublažava li bol, smanjuje li veličinu karcinoma, poboljšava li kvalitetu života i slično. Na kraju istraživanja usporedit će se rezultati dviju skupina i donijet će se

zaključci o tome je li neka terapija djelotvorna ili nije, koliko je korisna, a koliko je štetna.

Ako postoji više takvih kliničkih istraživanja, njihovi se rezultati mogu sažeti u novom istraživanju koje se naziva sustavnim pregledom i tako se dobije zbirni rezultat koji se odnosi na sve ispitanike u svim uključenim istraživanjima. Na taj način dobiju se još čvršći dokazi o tome je li neka terapija učinkovita ili nije. To je temelj medicine utemeljene na dokazima i jedini način da uistinu provjerimo učinkovitost terapija.

U ovoj knjizi autori govore o tome kako liječnici još uvijek nisu potpuno spremni prihvatiti takav način razmišljanja pa se ljudi liječe onako kako se to uvijek radilo, jer su tako radili i drugi i jer se to tako radi. U knjizi se spominju poznati i manje poznati slučajevi velikih tragedija koje su nastale zbog toga što se dokazi iz znanstvenih istraživanja nisu uzimali u obzir ili se nisu sažimali kako bi se ustanovio stvaran učinak neke terapije.

Kako kaže Ben Goldacre u svojem predgovoru ovoj knjizi, sustavni pregledi literature najveća su inovacija u medicini u posljednjih trideset godina. Liječnici vrlo sporo prihvaćaju ovu ideju. Znam to jer s liječnicima svakodnevno komuniciram. Znam to jer ni meni tijekom šest godina studija medicine nitko nikad nije spomenuo sustavni pregled. Zato je vrijeme da se informacija o postojanju sustavnih pregleda, najboljih dokaza o učinkovitosti terapija i pretraga, počne širiti u javnosti i među pacijentima.

Kako je uopće došlo do hrvatskog izdanja? Knjigu sam počela prevoditi nakon što sam u siječnju 2013. u Oxfordu na poziv Sir Iaina Chalmersa, jednog od autora knjige, i profesorice Ane Marušić sudjelovala na sastanku urednika međunarodnih izdanja knjige i pripadajuće mrežne stranice. Vratila sam se kući sa zadatkom da prevedem knjigu koja na jednostavan način pokušava objasniti vrlo složene stvari. Nisam profesionalna prevoditeljica, ali se lako dam nagovoriti na volontiranje za sve što ima veze s popularizacijom znanosti i medicinom utemeljenom na dokazima pa sam prihvatila izazov. I tako je počelo. Projekt prijevoda knjige i izrade pripadajuće mrežne stranice (<http://hr.testingtreatments.org/>) poduprlo je i Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta u okviru programa popularizacije znanosti. Na toj je mrežnoj stranici ova knjiga besplatno dostupna u elektroničkom obliku, a stranica će se redovito obnavljati brojnim drugim sadržajima koji bi mogli biti zanimljivi pacijentima.

Priprema knjige trajala je ukupno osam mjeseci. Kada sam prevela knjigu, reviziju su napravili Matko Marušić, Ana Utrobičić, Damir Sapunar i Katarina Vučić. Kada sam knjigu uredila prema njihovim savjetima, još su ju jednom pročitali Adriana Banožić, Željko Bockovac, Matija Borić, Antonia Jeličić, Sandra Kostić, Davor Lukšić, Mersiha Mahmić Kaknjo, Mario Malički, Danijel Nejašmić, Ana Poljičanin i Jakša Rošin. Dobili su dva dana za čitanje i u tom roku svi su ju pročitali. Svima njima vrlo sam zahvalna što su svoj Dan neovisnosti proveli uz knjigu i dali mi vrijedne komentare.

Osobito sam zahvalna predstavnicima hrvatskih udruga pacijenata koji su pročitali hrvatski prijevod knjige i poslali korisne komentare. To su Alemka Balenović, Jana Dusper i Ljiljana Vukota (*Sve za nju*), Maja Gradinjan i Andreja Gvozdanović (*Nutricionizam Balans*) i Branko Lulić (*Splitsko dijabetičko društvo*). Hrvatski Cochrane ogranak, u kojem volontiram posljednjih šest godina i kojem je cilj promicanje medicine utemeljene na dokazima, od ove se godine osobito trudi uključiti udruge pacijenata u svoj rad – jer će informirani pacijent dvaput promisliti prije nego što na tržnici kupi „čaj protiv visokog tlaka“ na kojemu nisu navedeni aktivni sastojci, doziranje, moguće nuspojave i za koji nema nikakva dokaza o učinkovitosti. Informirani pacijent znat će pronaći informaciju o učinkovitosti neke terapije pa kada mu liječnik preporuči neku terapiju, moći će donijeti odluku temeljem svoje informiranosti. Dobije li pacijent poziv za pretragu kojoj je cilj rano otkrivanje karcinoma prostate ili dojke, pacijent će znati gdje najprije potražiti informacije o prednostima i nedostacima takva probira. Informirani pacijent potaknut će zdravstvene djelatnike da se i sami počnu koristiti najboljim postojećim dokazima. Ova knjiga ujedno sadržava i vrijedne informacije za liječnike. Njezina svrha nije samo mijenjati stavove liječnika o sustavnim pregledima već i poslužiti kao putokaz za osmišljavanje budućih istraživanja koja bi pružila odgovore na pitanja istinski važna pacijentima.

Nadam se da će vam ova knjiga biti zanimljiva i poučna.

Livia Puljak
listopad 2013. godine

PREGOVOR

Medicina se ne bi trebala temeljiti na mišljenju autoriteta. Najvažnije pitanje koje netko može postaviti vrlo je jednostavno: „Kako znaš?“ Ovo je knjiga o odgovoru na to pitanje.

Način na koji se zdravstveni djelatnici ponašaju prema pacijentima potpuno se promijenio. U davnoj se prošlosti izobrazba liječnika o „komunikacijskim vještinama“, onakva kakva je bila, svodila na to kako ne reći pacijentu da umire od karcinoma. Danas učimo studente kako – a ovo je izravan citat iz nastavnih materijala – „surađivati s pacijentom da bismo postigli optimalan ishod za zdravlje“. Ono što se danas smatra najboljom medicinom uključuje pacijente, ako žele, u raspravu i odabir vlastitog liječenja. Da bi se to dogodilo, iznimno je važno da svatko razumije na koji način možemo saznati je li neka vrsta liječenja korisna, kako možemo znati ima li štetne učinke i kako možemo odvagnuti koristi i štete kako bismo procijenili rizik. Nažalost, liječnici ne moraju biti dobri u tome, kao ni bilo tko drugi. Što je još žalosnije, postoji cijela vojska ljudi koja nas u tom procesu namjerno želi zavarati.

U cijeloj toj galeriji negativaca prije svega mi sami sebe možemo lako zavarati. Naime, većina bolesti ima svoj prirodni tijek koji podrazumijeva izmjenjivanje razdoblja kada je čovjeku bolje ili lošije, u ciklusima ili u nekim nasumičnim trenucima. S obzirom na to, ako se u trenutku kada su simptomi najgori primijeni bilo kakav postupak, moguće je navesti čovjeka na mišljenje kako je upravo to liječenje bilo učinkovito i dovelo do poboljšanja, a uskoro bi čovjeku bilo bolje i bez da je išta poduzimao.

Isto tako, sve nas može zavarati placebo-činak: ljudima ponekad stvarno može biti bolje samo zbog toga što uzimaju lažnu tabletu u kojoj nema aktivnih sastojaka, jer vjeruju da će njihovo liječenje biti učinkovito. Kao što je Robert M. Pirsig rekao u knjizi *Zen i umjetnost održavanja motocikla*: „Stvarna je svrha znanstvene metode osigurati da te priroda nije pogrešno navela da misliš kako znaš nešto što zapravo ne znaš.“

No, ima i ljudi koji se razmeću znanstvenim istraživanjima. Ako postoji jedna ključna poruka ove knjige – a to je fraza koju sam i sâm uzeo od drugih i beskrajno koristio – to je koncept objektivnog, odnosno nepristranog testa.

Sva istraživanja nisu ista jer postoji mnogo stvari koje jedno znanstveno istraživanje mogu učiniti pristranim. Onda takvo istraživanje daje pogrešne rezultate za koje će netko negdje misliti da bi to trebao biti „pravi“ odgovor.

Ponekad dokaz može biti iskrivljen zbog rastresenosti ili najplemenitijih motiva (ako je motiv uopće važan). Liječnici, pacijenti, profesori, medicinske sestre, terapeuti i upravitelji mogu se uhvatiti za ideju da postoji jedan pravi, najbolji oblik liječenja u koji su uložili mnogo osobne energije.

Ponekad dokazi mogu biti iskrivljeni zbog drugih razloga. Bilo bi pogrešno o farmaceutskoj industriji razmišljati jedino u okviru plitkih teorija urote, jer je ona omogućila velike napretke koji spašavaju živote. Međutim, u nekim je istraživanjima mnogo novca u igri i 90% svih istraživanja provodi industrija zbog razloga o kojima ćete čitati u ovoj knjizi. To može predstavljati problem jer je u istraživanjima koja financira industrija četiri puta veća vjerojatnost da će rezultati ići u prilog sponzorovu lijeku, u usporedbi s neovisno financiranim istraživanjima. Cijena dovođenja novog lijeka na tržište kreće se i do 800 milijuna dolara, a većina tog novca potroši se prije nego što lijek dođe na tržište. Ako se pokaže da lijek nije dobar, novac je već potrošen. Kada su ulozi tako visoki, ideali o objektivnom testiranju ponekad mogu zatajiti.¹

Isto tako, način na koji se prikazuju dokazi može biti iskrivljen i zavaravajući. Ponekad se pogrešno predstavljaju činjenice i brojke pri čemu se prikazuje samo dio priče, brzo prelazi preko nedostataka i biraju samo oni znanstveni dokazi koji prikazuju određeno liječenje na način koji nekom odgovara.

No, u popularnoj kulturi ima i drugih još zanimljivijih pojava. Razumljivo je da svi želimo čudesne lijekove, iako istraživanja najčešće pokazuju da lijek daje samo umjerena poboljšanja te se informacije o riziku uljepšavaju. Tu je potrebno biti vrlo oprezan. U medijima se prikazivanje navodnih čudesnih lijekova često popratuje riječima kao što su *izlječenje*, *čudo*, *nada*, *veliko otkriće* i *žrtva*.²

Danas, kada toliko ljudi žarko želi preuzeti kontrolu nad svojim životom i uključiti se u odluke o vlastitoj zdravstvenoj skrbi, žalosno je vidjeti koliko ima iskrivljenih informacija, jer to čovjeka može samo obeshrabriti. Ponekad se iskrivljene informacije vrte oko jednog specifičnog lijeka. Možda je najbolji primjer način na koji se lijek Herceptin nedavno prikazivao u medijima u Velikoj Britaniji – kao čudesni lijek za karcinom dojke.³

Dok zastupaju vlastite terapije i omalovažavaju dokaze protiv njih, fanatici i njihovi medijski prijatelji ponekad mogu učiniti još veću štetu jer aktivno potkopavaju razumijevanje javnosti o tome kako možemo znati što je za nas dobro ili loše.

Kada se provjere objektivnim testovima, homeopatske šećerne pilule nisu ništa bolje od šećernih pilula koje se koriste u istraživanjima kao lažni lijek. Međutim, suočeni s takvim dokazima, homeopati se brane tvrdnjama da je cijela ideja o provođenju istraživanja pogrešna i da postoji neki komplicirani razlog zbog kojeg se njihove pilule, za razliku od drugih pilula, ne mogu testirati. Isto tako političari znaju pribjeći takvoj vrsti argumenata kada ih se suoči s dokazima da njihov omiljeni obrazovni program za sprječavanje maloljetničkih trudnoća nije uspješan. U stvarnosti, kao što će ova knjiga pokazati, bilo koja tvrdnja o određenom učinku neke intervencije može se provjeriti jasnim i objektivnim testom.⁴

Ponekad takva iskrivljanja mogu poprilično zavarati javnost. Nedavno objavljeni sustavni pregled svih objektivnih i nepristranih testova pokazuje kako nema dokaza da uzimanje antioksidantskih vitaminskih pilula može produljiti život (zapravo ga može čak i skratiti). Takvim sažimanjem medicinskih dokaza – kao što ova knjiga jednostavno objašnjava – slijede se jasna pravila, objašnjava se gdje se mogu naći dokazi, kakvi se dokazi mogu uključiti i kako se treba procijeniti kvaliteta istraživanja. Međutim, kada sustavni pregledi daju rezultat koji osporava tvrdnje tvrtki koje proizvode te nadomjestke antioksidansa, novine i časopisi puni su lažnih kritika i tvrdnji da su individualne studije uključene u sustavni pregled literature birane selektivno, zbog političkih naloga ili čiste korupcije, da su dokazi koji idu u prilog antioksidansima namjerno zanemareni itd.⁵

A to je veoma loše. Možemo mirno reći da je ideja o sustavnim pregledima – istraživanjima u kojima se traže i sažimaju svi dostupni dokazi o nekoj temi – jedna od najvažnijih inovacija u medicini u posljednjih trideset godina. Potkopavajući slobodan pristup javnosti tim idejama, odnosno braneći svoj mali kutak maloprodajnog biznisa, novinari i farmaceutske tvrtke svima nama čine veliku štetu.

I to je problem. Postoji mnogo razloga zašto trebate pročitati ovu knjigu. Ona će vam pomoći da sami donesete odluke o svojem zdravlju na mnogo informiraniji način i na najjednostavnijoj razini. Radite li u medicini, poglavlja koja slijede vjerojatno će biti važnija od bilo koje edukacije koju ste dosad imali o medicini utemeljenoj na dokazima. Knjiga je važna za

sve ljude. Što više ljudi počne razumijevati na koji se način rade objektivne usporedbe i provjerava je li neki oblik liječenja bolji od drugog, onda, kako autori kažu, umjesto da ponekad strahuje od istraživanja, javnost može pokrenuti aktivnu kampanju u svrhu boljeg uključivanja u postupke kojima se smanjuju dvojbe o terapijama koje su pacijentima uistinu važne.

Postoji još jedan, posljednji razlog zbog kojeg biste trebali pročitati ovu knjigu i naučiti trikove našeg zanata, a taj razlog nema nikakve veze s praktičnošću: jednostavno rečeno, ove su stvari zanimljive, i prekrasne, i pametne. Koliko je meni poznato, u ovoj su knjizi objašnjene bolje nego bilo gdje drugdje, zbog iskustva, znanja i suosjećanja ljudi koji su ju napisali.

Gdje su dokazi? ima humani pristup pitanjima iz stvarnog svijeta. Medicina se temelji na ljudskoj patnji i smrti, ali isto tako i na ljudskoj slabosti istraživača i onih koji o nama odlučuju. Sve je to ovdje obuhvaćeno u osobnim pričama i dvojabama istraživača, njihovim motivacijama, opisima onog što ih brine i načina na koji mijenjaju svoja mišljenja. Malokad je ta strana znanosti dostupna javnosti, a autori slobodno prikazuju različitu literaturu, citiraju i ozbiljne akademske radove i one manje značajne zakutke medicinske literature, nalazeći zaboravljene bisere u raspravama o objavljenim znanstvenim radovima, komentarima, autobiografijama i usputnim digresijama.

Ova bi se knjiga trebala nalaziti u svakoj školi i u svakoj medicinskoj čekaonici. Dotad, nalazi se u vašim rukama. Samo nastavite čitati.

**Ben Goldacre
kolovoz 2011. godine**

PREGOVOR PRVOM IZDANJU

Ova je knjiga dobra za naše zdravlje. Daje nam uvid u tajne donošenja odluka o životu i smrti. Pokazuje nam kako su te odluke često veoma pogrešne te želi potaknuti liječnike širom svijeta da promijene svoje ponašanje.

Sve to postiže se bez nepotrebnog zastrašivanja i u isto vrijeme divi se svemu što je moderna medicina postigla. Njezine su namjere prvenstveno popraviti medicinsku praksu, a ne ju kuditi.

Svoj prvi uvid u ukorijenjeni nemar u medicini stekao sam 1980-ih, kada sam pozvan da kao laik budem član radne skupine čiji je cilj bio procijeniti najbolju praksu u liječenju karcinoma dojke. Bio sam iznenađen cijelim postupkom (kao što ćete možda i vi biti kada o tome više pročitate u 2. poglavlju [sada u 3. poglavlju]). Dokaze smo uzimali od vodećih istraživača i kliničara i pritom otkrili da se neki od najeminentnijih među njima rukovode osjećajem ili doslovno predrasudama te da vjerojatnost preživljavanja žene i opseg kirurškog unakaženja tijekom operacije karcinoma dojke uglavnom ovisi o tome tko ženu liječi i kakve predrasude ima. Jedan je kirurg preferirao vrlo opsežnu kirurgiju dojke, drugom je bilo draže samo odstranjenje kvržice, treći se odlučivao na agresivnu terapiju zračenjem, i tako dalje. Činilo se kao da ih je doba znanstvene procjene potpuno zaobišlo.

Nažalost, mnogo je bilo takvih slučajeva, a za mnoge liječnike tako je i danas. Iako se takva praksa promijenila nabolje, mnogi nadareni, iskreni i vješti liječnici praktičari pojma nemaju o tome što čini dobar znanstveni dokaz. Oni rade ono što rade jer su tako naučeni na medicinskom fakultetu, ili zbog toga što tako rade drugi liječnici, ili jer prema njihovu iskustvu to funkcionira. Međutim, osobno iskustvo može zavarati čovjeka i često navesti na potpuno pogrešan put – kao što to ova knjiga jasno pokazuje.

Neki liječnici kažu da je naivno primjenjivati znanstvenu strogost u liječenju pojedinih bolesnika. Medicina je, kako oni tvrde, ujedno i znanost i umjetnost. To je vrlo kontradiktorna izjava, iako zvuči plemenito. Naravno, medicinsko je znanje ograničeno, a složenost svakog pojedinca gotovo beskonačna, tako da uvijek postoji neki element neizvjesnosti. U praksi

dobra medicina rutinski traži i dobro pogađanje. Ali prečesto su u prošlosti mnogi medicinari zamagljivali razliku između pogađanja i dobrog dokaza. Ponekad čak proglašavaju nešto sigurnim iako postoji značajna sumnja u to. Izbjegavaju pouzdane dokaze jer nisu sigurni kako bi ih procijenili.

Ova knjiga objašnjava razliku između osobnog iskustva i složenijih, ali boljih načina razlikovanja onog što djeluje od onog što ne djeluje, te onog što je sigurno od onog što nije. Koliko je to god moguće, knjiga izbjegava tehničko nazivlje i promiče jednostavne jezične izraze kao što su objektivni testovi. Upozorava da u znanosti, kao i u svemu drugom što ljudi rade, ima pogrešaka i pristranosti (zbog nenamjernih pogrešaka, taštine ili – što je osobito pogubno u medicini – zahtjeva tržišta), ali nas podsjeća da je, unatoč tome, pedantan pristup znanosti stvorio gotovo svaki primjetni napredak ljudskog znanja. Liječnici (i novinari, kao što sam ja) trebaju prestati kuditi klinička istraživanja kao „ispitivanja na ljudima kao pokusnim kunićima“; naprotiv, svi liječnici praktičari imaju moralni imperativ promicati objektivne testove među svojim bolesnicima i poticati bolesnike da u njima sudjeluju.

Ovo je važna knjiga za sve koje zanima vlastito zdravlje ili zdravlje obitelji te politika zdravstva. Pacijenti se često smatraju primateljima zdravstvene skrbi, a ne njezinim sudionicima. Da bi se to promijenilo, mora se uključiti laička javnost u čije se ime medicina prakticira i iz čijih se novčanika medicinari plaćaju, kao i liječnici i znanstvenici.

Ako se ponašamo samo kao pasivni potrošači medicine, nikada nećemo podići standarde u medicini. Ako su nam draži jednostavni odgovori, dobit ćemo pseudoznanost. Ako ne zastupamo rigorozna testiranja postupaka liječenja, dobit ćemo besmislene i ponekad opasne terapije koje će se koristiti paralelno s postupcima koji stvarno djeluju.

Ova je knjiga proglas koji želi poboljšati trenutno stanje i obraća se prvenstveno pacijentima. Međutim, ujedno je ovo važna knjiga i za liječnike, studente medicine i istraživače – jer svi oni mogu nešto naučiti iz lekcija koje donosi. U idealnom svijetu ova bi knjiga trebala biti obvezna literatura za svakog novinara i dostupna svakom pacijentu, jer ako liječnici ne znaju prosuđivati znanstvene dokaze, onda se nama, čija smrtnost o tome ovisi, loše piše.

Jedno vam mogu obećati: ako dosad niste znali mnogo o tome kako se provjerava je li neka terapija učinkovita, kada pročitate ovu knjigu, više nikada nećete misliti na isti način o savjetima koje dobijete od liječnika.

Nick Ross
televizijski i radijski voditelj i novinar
16. studenog 2005. godine

UVODNA RIJEČ

Prvo izdanje knjige *Gdje su dokazi?* objavljeno 2006. godine bilo je inspirirano pitanjem: „Kako se može osigurati da istraživanja medicinskih terapija u najboljoj mjeri odgovaraju potrebama pacijenata?“ Naše kolektivno iskustvo – a kolektivno u tom smislu obuhvaća iskustvo Imogen Evans, liječnice i nekadašnje znanstvenice i novinarkе, Hazel Thornton, pacijentice i neovisne zastupnice kvalitete u istraživanjima i zdravstvu te Iaina Chalmersa, istraživača zdravstvenih usluga – pokazivalo je da se znanost često ne obazire na to ključno pitanje. Štoviše, bilo nam je potpuno jasno da mnoge medicinske terapije, i stare i nove, nisu utemeljene na čvrstim dokazima.

Stoga smo odlučili napisati knjigu kako bismo potakli kritičniju javnu procjenu učinaka liječenja zagovaranjem dijaloga između pacijenata i profesionalaca. Bili smo veoma dirnuti velikim zanimanjem koje je izazvala knjiga *Gdje su dokazi?* – i u izvornom tiskanom obliku, kao i kada smo tekst knjige besplatno objavili na mrežnoj stranici www.jameslindlibrary.org – te činjenicom da je knjiga bila zanimljiva i laicima i profesionalcima. Prvo izdanje knjige *Gdje su dokazi?* koristilo se kao nastavni tekst u mnogim zemljama, a na mrežnoj stranici www.testingtreatments.org besplatno je dostupno i nekoliko cjelovitih prijevoda na druge jezike.

Otpočetak smo knjigu *Gdje su dokazi?* zamislili kao posao koji nije dovršen jer će uvijek postojati dvojbe o učincima terapija, bez obzira na to jesu li terapije nove ili stare. Stoga neprestano postoji potreba za propisnom provjerom svih terapija. Da bi se to napravilo, nužno je stalno provjeravati dokaze, procjenjivati ih na kritičan i sistematičan način prije novog istraživanja te nove rezultate tumačiti u svjetlu najnovijih sustavnih pregleda literature.

Kada smo se odlučili na drugo izdanje *Gdje su dokazi?*, broj autora povećao se s tri na četiri jer nam se priključio Paul Glasziou, liječnik opće prakse i znanstvenik posvećen primjeni dokaza iz visokokvalitetnih istraživanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Imamo i novog izdavača – Pinter & Martin, koji je pretiskao prvo izdanje iz 2010. godine – a na mrežnoj stranici www.testingtreatments.org novi tekst također je besplatno dostupan.

Iako je naša temeljna zamisao ostala ista, izvorni je tekst opsežno izmijenjen i dopunjen. Primjerice, proširili smo dio koji se odnosi na koristi i štete postupaka probira u zasebnom poglavlju (4. poglavlje) nazvanom *Ranije – ne nužno i bolje*. A u 9. poglavlju *Reguliranje istraživanja: pomoć ili prepreka?* opisujemo kako istraživanje može biti pretjerano regulirano na štetu bolesnika. U predzadnjem poglavlju (12. poglavlje) pitamo se „*Šta, dakle, zdravstvo čini boljim?*“ i pokazujemo da se različiti dokazi mogu skupiti na jednom mjestu na način koji je značajan za sve nas. Završavamo knjigu našim nacrtom za bolju budućnost i akcijskim planom (13. poglavlje).

Nadamo se da će knjiga omogućiti bolje i šire razumijevanje načina na koji se terapije mogu i trebaju objektivno testirati i da svatko može imati ulogu u ostvarenju tog cilja. Ovo nije „vodič za najbolje liječenje“ koji će vam objasniti učinke pojedinačnih terapija. Naprotiv, naglašavamo sporna pitanja koja su ključna kako bi se osiguralo da znanstvena istraživanja budu utemeljena, primjereno provedena, da mogu razlikovati štetne od korisnih terapija i osmišljena tako da odgovaraju na pitanja koja su važna pacijentima, javnosti i zdravstvenim djelatnicima.

**Imogen Evans, Hazel Thornton,
Iain Chalmers, Paul Glasziou
kolovoz 2011. godine**

UVOD

„Ni na koji način ne možemo znati kada su naša zapažanja o složenim zbivanjima u prirodi potpuna. Naše je znanje konačno i ima granice, rekao je Karl Popper, ali naše je neznanje beskonačno. U medicini nikada ne možemo biti potpuno sigurni kakve će posljedice imati naše intervencije, jedino možemo smanjiti razinu nesigurnosti. To priznanje nije toliko pesimistično koliko zvuči: tvrdnje koje se održe i nakon ponavljanih preispitivanja često ispadnu prilično pouzdane.

Takve su 'radne istine' sastavni dijelovi razmjerno čvrstih struktura na kojima se temelji naš svakodnevni rad uz bolesnički krevet.“

William A. Silverman. *Where's the evidence?*
Oxford: Oxford University Press, 1998, str. 165

Suvremena medicina iznimno je uspješna. Teško je zamisliti kakav je bio život bez antibiotika. Razvoj drugih učinkovitih lijekova doveo je do revolucije u liječenju srčanog udara i visokog krvnog tlaka te potpuno promijenio živote mnogih oboljelih od shizofrenije. Zbog cijepljenja djece danas su dječja paraliza i difterija davna prošlost u većini zemalja, a umjetni kukovi bezbrojnim su ljudima ublažili bol i omogućili lakše kretanje. Moderne medicinske metode prikazivanja unutrašnjosti tijela, poput ultrazvuka, kompjutorizirane tomografije (CT) i magnetske rezonancije (MR) olakšavaju postavljanje točne dijagnoze i određivanje pravog liječenja. Dijagnoza mnogih vrsta karcinoma nekoć je značila smrtnu presudu, a danas je uobičajeno da bolesnici žive sa svojim karcinomima umjesto da od njih umiru. Isto se tako koprnica (infekcija HIV-om/AIDS), zahvaljujući napretku medicine, od brzog ubojice pretvorila u kroničnu (dugotrajnu) bolest.

Naravno, mnoga poboljšanja u medicini posljedica su napretka u društvu i javnom zdravstvu, kao što su čista voda iz vodovoda, kanalizacija i bolji uvjeti stanovanja. Međutim, čak ni skeptici ne mogu zanemariti impresivna postignuća moderne medicinske skrbi. Napredak u zdravstvu postignut

tijekom posljednjih pedesetak godina znatno je doprinio produljenju očekivanog trajanja života i poboljšanju kvalitete života, osobito za ljude s kroničnim bolestima.^{1,2}

No, zbog trijumfa moderne medicine, lako možemo previdjeti mnoge njezine tekuće probleme. Čak se i danas previše odluka u medicini donosi temeljem slabih dokaza. Još uvijek imamo previše različitih načina liječenja koji štete pacijentima, neke koji imaju malo ili nimalo dokazanih koristi i neke koji su djelotvorni, ali se nedovoljno primjenjuju. Kako je to moguće kada nam svake godine istraživanja o učincima terapija donose mnoštvo rezultata? Nažalost, dokazi su često nepouzdana i mnoga istraživanja koja se provode ne odgovaraju na pitanja koja zanimaju pacijente.

Dijelom je problem u tome što su učinci liječenja malokad potpuno očiti ili dramatični. Umjesto toga, obično nije posve jasno koliko dobro djeluju nove terapije i čine li doista više koristi nego štete. Stoga su nužni pomno osmišljeni objektivni testovi – testovi kojima je cilj smanjiti pristranost i uračunati mogućnost igre slučaja (pogledajte 6. poglavlje) – kako bismo mogli pouzdano prepoznati stvarne učinke neke vrste liječenja.

Nije moguće precizno predvidjeti što će se točno dogoditi kada se osoba razboli ili dobije terapiju. Ta se nemogućnost predviđanja ponekad zove Franklinov zakon, prema američkom državniku Benjaminu Franklinu iz 18. stoljeća, čija slavna izjava glasi: „U ovom svijetu ništa nije sigurno, osim smrti i poreza.“³ Ipak, Franklinov zakon nije baš prirodan oblik ponašanja u društvu. U školama se ne ističe dovoljno da su dvojbe neizbježne, kao što se ne ističu ni ostali temeljni koncepti važni za procjenu učinkovitosti liječenja, primjerice, kako dobiti i protumačiti dokaze ili kako razumjeti informacije o vjerojatnostima i rizicima.

Jedan je komentator zgodno primijetio: „U školi su vas učili o kemikalijama u epruvetama, jednadžbama koje opisuju gibanje i možda nešto o fotosintezi. Ali vrlo je vjerojatno da vas nisu naučili ništa o smrti, riziku, statistici i znanosti koja će vas ubiti ili izliječiti.“⁴

Dok je medicinska praksa utemeljena na čvrstim znanstvenim dokazima spasila bezbrojne živote, teško ćete u bilo kojem znanstvenom muzeju naći makar jednu izložbu koja objašnjava ključna načela znanstvenih istraživanja. A koncepti nesigurnosti i rizika doista su važni. Uzmite, primjerice, logičku nemogućnost „dokazivanja negativnog“ – odnosno pokazivanja da nešto ne postoji ili da neka terapija nema učinka. To nije samo filozofski argument

NEMOJTE BITI PREVIŠE SIGURNI

„Potrudimo li se, možemo učiti i bolje spoznati stvari. Ali neke istine nijedan čovjek ne može spoznati jer je sve zamršena mreža pretpostavki.“

Ksenofan, 6. stoljeće prije Krista

„Uvijek sam siguran u stvari koje su pitanje uvjerenja.“

Charlie Brown, 20. stoljeće

„Naše brojne pogreške pokazuju da je praksa uzročno-posljedičnog zaključivanja... i dalje umjetnost. Iako se koristimo analitičkim tehnikama, statističkim metodama, konvencijama i logičkim kriterijima za pomoć, na kraju su svi zaključci koje donesemo stvar prosudbe.“

Susser M. *Causal thinking in the health sciences*.

Oxford: Oxford University Press, 1983.

nego ima i važne praktične posljedice, kao što nam pokazuje iskustvo s kombiniranom tabletom koja se zove Bendectin, čiji su aktivni sastojci doksilamin i piridoksin, odnosno vitamin B6. Bendectin (također se na tržištu prodavao pod nazivom Debendox i Diclectin) nekoć se masovno propisivao trudnicama za ublažavanje mučnine u ranoj trudnoći. Onda su se pojavile tvrdnje da Bendectin uzrokuje nastanak prirođenih mana kod djece, nakon čega je uslijedila lavina sudskih tužbi. Pod pritiskom svih tih sudskih procesa, proizvođači Bendectina povukli su lijek iz prodaje 1983. godine. U nekoliko preglednih članaka objavljenih nakon toga u kojima su analizirani postojeći dokazi, nije utvrđena povezanost Bendectina i prirođenih mana. Dakle, nije bilo moguće u potpunosti dokazati da lijek nije štetan, ali nije bilo dokaza ni da lijek jest štetan. Da ironija bude veća, kao posljedica povlačenja Bendectina s tržišta, jedini lijek koji je ostao dostupan trudnicama za liječenje jutarnje mučnine bio je lijek za koji je postojalo još manje informacija o tome može li uzrokovati prirodene mane.⁵

Najviše što istraživanja obično mogu učiniti jest samo načeti dvojbe. Terapije mogu biti štetne, ali mogu biti i korisne. Uistinu ispravno provedeno istraživanje može uputiti na *vjerojatnost* ili izglednost da će terapija za neki zdravstveni problem biti korisna ili štetna u usporedbi s nekom drugom terapijom ili bez ikakva liječenja. Budući da uvijek postoje dvojbe, važno je ne podleći iskušenju i ne gledati na stvari isključivo crno ili bijelo. Razmišljanje u okvirima vjerojatnosti može nam pomoći.⁶ Ljudi trebaju znati kolika je vjerojatnost nekog određenog ishoda bolesti – primjerice,

kolika je vjerojatnost moždanog udara u osoba s visokim krvnim tlakom – kao i čimbenike koji utječu na vjerojatnost nastanka moždanog udara i vjerojatnost da će liječenje promijeniti izgleda njegova nastanka. Ako imaju dovoljno pouzdanih informacija, pacijenti i zdravstveni djelatnici mogu surađivati i zajedno procijeniti odnos između koristi i štete neke terapije. Tada mogu izabrati mogućnost koja je vjerojatno najprikkladnija, uzimajući u obzir individualne okolnosti i želje pacijenta.⁷

Naš je cilj knjigom *Gdje su dokazi?* poboljšati komunikaciju i pojačati, a ne potkopati, povjerenje pacijenta u zdravstvene djelatnike. Međutim, to se može dogoditi jedino ako pacijenti mogu pomoći sebi i zdravstvenim djelatnicima u kritičkoj procjeni različitih mogućnosti liječenja.

U 1. poglavlju ukratko ćemo opisati zašto su objektivni testovi postupaka liječenja nužni i kako su neke nove terapije imale štetne učinke koji nisu bili očekivani. U 2. poglavlju opisujemo kako se željeni učinci drugih terapija ne moraju pojaviti i naglašavamo činjenicu da mnogi oblici liječenja koji se često koriste nisu prikladno provjereni. Treće poglavlje ilustrira zašto intenzivnije liječenje nije nužno i bolje liječenje. Četvrto poglavlje objašnjava zašto probir (engl. *screening*) zdravih ljudi i traženje ranih pokazatelja bolesti može biti i štetno i korisno. U 5. poglavlju ističemo neke od mnogih dvojbi koje prožimaju sve vidove zdravstva i objašnjavamo kako ih treba rješavati.

U 6., 7. i 8. poglavlju prikazuju se „tehnički detalji“ na netehnički način. Šesto poglavlje opisuje temelje koji su nužni za objektivno testiranje postupaka liječenja, naglašavajući važnost usporedbe sličnog sa sličnim. Sedmo poglavlje objašnjava zašto je nužno uzeti u obzir igru slučajnosti. Osmo poglavlje prikazuje zašto je toliko važno procijeniti sve relevantne i pouzdane dokaze na sustavan način.

Deveto poglavlje ocrtava zašto sustav regulacije istraživanja o učincima terapija o kojima odlučuju etička povjerenstva i druga tijela može stvoriti prepreke koje stoje na putu provođenju dobrog istraživanja te objašnjava zašto regulacija istraživanja može zakazati pri osiguravanju interesa pacijenata. Deseto poglavlje suprotstavlja ključne razlike između dobrog, lošeg i nepotrebnog istraživanja terapijskih učinaka; pokazuje kako se istraživanja često izobličuju zbog komercijalnih i akademskih prioriteta i kako se ne bave pitanjima koja bi vjerojatno mnogo značila za dobrobit pacijenata.

U 11. poglavlju objašnjeno je što pacijenti i javnost mogu učiniti kako bi osigurali bolju procjenu terapija. U 12. poglavlju promatramo načine na koje čvrsti dokazi iz istraživanja o terapijama stvarno mogu poboljšati zdravstvenu skrb pojedinog pacijenta, a u 13. poglavlju izlažemo koncept bolje budućnosti koji završava akcijskim planom.

U svakom poglavlju spominju se ključni izvori informacija, a na kraju knjige nalazi se zasebni dio Dodatni izvori informacija (pogledajte str. 183). Za one koji žele detaljnije istražiti obrađene teme, dobro je polazište Knjižnica Jamesa Linda, na mrežnoj stranici www.jameslindlibrary.org. Besplatnu elektroničku verziju hrvatskog izdanja knjige *Gdje su dokazi?* možete naći na mrežnoj stranici <http://hr.testingtreatments.org/> na kojoj se osim prijevoda nalaze i brojni drugi materijali koji se kontinuirano nadopunjavaju.

Mi, autori, posvećeni smo načelu jednakog pristupa učinkovitom zdravlju koje odgovara potrebama ljudi. Ta društvena odgovornost zauzvrat ovisi o pouzdanim i dostupnim informacijama o učincima testova i liječenja, a takve informacije dobivaju se iz pouzdanih istraživanja. Budući da su sredstva za zdravlje svugdje ograničena, terapije se moraju temeljiti na čvrstim dokazima i moraju se koristiti učinkovito i pravedno ako želimo da cijela populacija ima koristi od napredaka u medicini. Neodgovorno je trošiti dragocjena sredstva na postupke liječenja koji donose malu korist ili bez dobrog razloga odbaciti prilike za procjenu oblika liječenja o kojima se malo toga zna. Objektivna procjena terapija zato ima iznimnu važnost – jer omogućuje jednaku mogućnost izbora liječenja za sve nas.

Nadamo se da ćete vi, čitatelji, nakon što pročitate knjigu *Gdje su dokazi?* podijeliti dio naše strasti prema toj temi i nastaviti postavljati neugodna pitanja o terapijama, pronaći praznine u medicinskom znanju i uključiti se u istraživanja kako biste pronašli odgovore na korist vama samima i svim drugim ljudima.

1. JE LI NOVO UJEDNO I BOLJE?

Zašto je nužno objektivno provjeravanje postupaka liječenja?

Ako nema poštenih, odnosno nepristranih procjena, onda se mogu proisivati beskorisni ili čak i štetni oblici liječenja jer se smatra da su korisni, ili se korisni oblici liječenja mogu odbaciti kao beskorisni. Objektivni se testovi trebaju primijeniti na sve oblike liječenja, bez obzira na njihovo podrijetlo i na to smatraju li se konvencionalnom ili komplementarnom/alternativnom terapijom. Neproverene teorije o učincima liječenja, koliko god uvjerljivo zvučale, jednostavno nisu dovoljne. Pojedine teorije predviđale su da će neki oblici liječenja biti učinkoviti, ali su objektivni testovi otkrili suprotno; druge su teorije samouvjereno predviđale da će neke terapije biti neuspješne, a testovi su pokazali da djeluju.

Iako postoji prirodna sklonost razmišljanju da je ono što je novo ujedno i poboljšano – upravo kao u reklamama za deterdžente za pranje rublja – kada se novi oblici liječenja procjenjuju objektivnim provjerama, vjerojatnost da će biti lošiji jednaka je vjerojatnosti da će se pokazati boljima od postojećih oblika liječenja. Također postoji prirodna sklonost razmišljanju da je nešto sigurno i učinkovito zbog toga što se primjenjuje dugo vremena. Međutim, današnje zdravstvo obiluje brojnim terapijama čije se korištenje temelji na navici ili čvrstim uvjerenjima, a ne na dokazima, terapijama koje su često potpuno beskorisne, a ponekad veoma štetne.

Potreba za objektivnim provjerama nije nova. U 18. stoljeću James Lind upotrijebio je koncept objektivne provjere da bi usporedio šest lijekova koji

ANEGDOTE SU SAMO ANEGDOTE

„Naš mozak reagira na anegdote i najlakše učimo iz uvjerljivih priča, ali iznenađuje me što toliko mnogo ljudi, uključujući velik broj mojih prijatelja, ne vidi probleme tog pristupa. Znanost zna da nas anegdote i osobna iskustva mogu odvesti na potpuno pogrešan put koji može biti fatalan. Znanost zahtijeva rezultate koji su provjerljivi i ponovljivi. Medicina, s druge strane, može znanost primjenjivati tek donekle. Ljudi su previše različiti da bismo mogli biti pretjerano sigurni u bilo što kada se radi o pojedinim pacijentima, stoga ostaje mnogo prostora za predosjećaje. Međutim, trebamo jasno postaviti granice. Odlutamo li predaleko, brzo ćemo izdati srž znanosti: jer se stvari počinju pojednostavljivati, a činjenice i uvjerenja tako se pomiješaju da ih u jednom trenutku postane vrlo teško razlikovati.“

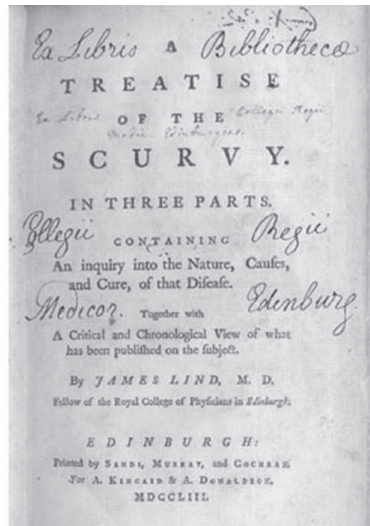
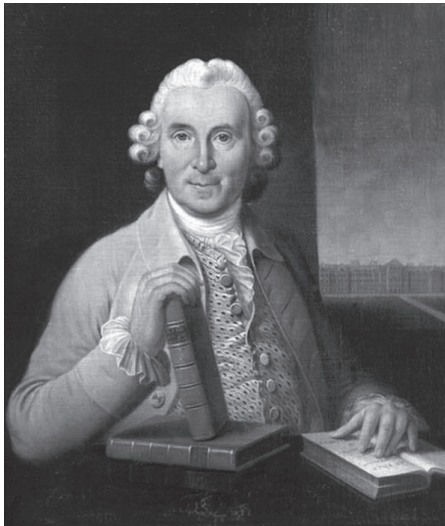
Ross N. Predgovor knjizi urednika Ernsta E. *Healing, hype, or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine*. Exeter: Societas, 2008:vi-vii.

su se tada koristili za liječenje skorbuta, bolesti koja je ubijala velik broj mornara na dugim putovanjima. Pokazao je da su naranče i limuni, za koje danas znamo da sadrže vitamin C, vrlo učinkovit lijek.

Dok je kao brodski kirurg služio na brodu HMS *Salisbury*, James Lind je 1747. godine okupio dvanaest oboljelih od skorbuta u sličnom stadiju bolesti, smjestio ih u isti dio broda i pobrinuo se da primaju istu osnovnu prehranu. To je bilo ključno – jer je tako za sve osigurao iste početne uvjete (pogledajte 6. poglavlje i okvir u 3. poglavlju na str. 26). Lind je nakon toga razvrstao mornare u parove kako bi primili jednu od šest terapija koje su se tada koristile za liječenje skorbuta – jabukovaču, sumpornu kiselinu, ocat, morsku vodu, muškadni oraščić ili dvije naranče i limun. Voće je premoćno pobijedilo. Admiralitet je nakon toga zapovjedio da se svi brodovi opskrbe sokom od limuna, što je dovelo do nestanka smrtonosnog skorbuta s brodova kraljevske mornarice do kraja 18. stoljeća.

Od terapija koje je Lind analizirao, preporuka Kraljevskog udruženja liječnika (engl. *Royal College of Physicians*) bila je sumporna kiselina, dok je Admiralitet prednost davao octu – Lindova objektivna provjera pokazala je da su oba autoriteta pogriješila. Začudo, utjecajni autoriteti vrlo često griješe. Pretjerano oslanjanje na mišljenja, navike ili prethodnike umjesto na rezultate objektivne provjere kontinuirano uzrokuje ozbiljne probleme u zdravstvu (pogledajte dalje i u 2. poglavlju).

Danas se dvojbe o učincima terapija često naglašavaju kada se liječnici ne slažu u mišljenju o najboljem pristupu liječenja određenog stanja ili bolesti (pogledajte 5. poglavlje). Kada se razmatraju te dvojbe, pacijenti i javnost, kao i liječnici, imaju pritom važnu ulogu. U sveopćem je interesu pacijenata i liječnika da se istraživanja postupaka liječenja provode na rigorozan način. Kao što zdravstveni djelatnici moraju biti uvjereni da se terapije koje preporučuju temelje na čvrstim dokazima, tako i pacijenti moraju zahtijevati isto. Jedino stvaranjem kritičkog partnerstva javnost može imati povjerenja u sve što suvremena medicina može pružiti (pogledajte 11., 12. i 13. poglavlje).



James Lind (1716. – 1794.), škotski mornarički kirurg, prikazan s knjigama koje je napisao i naslovnicom najslavnije od njih. U knjizi je zabilježio kontrolirano istraživanje provedeno 1747. godine, koje je pokazalo da su naranče i limuni učinkovitija terapija za skorbut nego pet drugih terapija koje su tada bile u uporabi (pogledajte i www.jameslindlibrary.org).

NEOČEKIVANI ŠTETNI UČINCI

TALIDOMID

Iznimno potresan primjer nove terapije koja je prouzročila više štete nego koristi jest lijek talidomid.¹ Taj je lijek za spavanje uveden u medicinsku praksu kasnih 1950-ih kao navodno sigurnija alternativa barbituratima koji su se redovito propisivali u to vrijeme. Naime, za razliku od barbiturata, predoziranje talidomidom nije izazivalo komu. Talidomid se osobito preporučivao trudnicama u kojih se primjenjivao i za ublažavanje jutarnje mučnine.

Početak 1960-ih porodničari su uočili naglo povećanje broja slučajeva teških deformacija ruku i nogu u novorođenčadi, stanje zvano fokomelija. To dotad vrlo rijetko stanje karakteriziraju ekstremno kratki udovi pa se doima da šake i stopala izlaze izravno iz tijela. Liječnici u Njemačkoj i Australiji povezali su te malformacije novorođenčadi s činjenicom da su majke uzimale talidomid u ranoj trudnoći.²

Krajem 1961. godine proizvođač je povukao talidomid s tržišta. Niz godina kasnije, nakon javnih kampanja i pravnih postupaka, žrtve su počele dobivati odštetu. Cijena tih strašnih abnormalnosti bila je nesaglediva – u oko 46 zemalja gdje se talidomid propisivao (u nekim se zemljama prodavao čak i bez recepta), tisuće djece rođene su s malformacijama.

TRAGIČNA EPIDEMIJA SLJEPOĆE U NOVOROĐENČADI

„U razdoblju netom nakon Drugog svjetskog rata uvedene su mnoge nove terapije kako bi se poboljšala skrb za prijevremeno rođenu djecu. Tijekom narednih godina postalo je bolno jasno da je niz promjena u zdravstvenoj skrbi izazvao potpuno neočekivane štetne učinke. Najzapaženija od tih tragičnih kliničkih iskustava bila je ‘epidemija’ sljepoće, retrolentalna fibroplazija, u razdoblju od 1942. do 1954. godine. Naknadno je utvrđeno da je nastanak poremećaja povezan s načinom na koji je korišten nadomjesni kisik u nedovoljno razvijene novorođenčadi. Dvanaestogodišnja borba da se zaustavi epidemija sljepoće novorođenčadi zorno pokazuje zašto je nužno planski procijeniti sve medicinske inovacije prije nego se prihvate za opću uporabu.“

Silverman WA. *Human experimentation: a guided step into the unknown*. Oxford: Oxford University Press, 1985:vii-viii.

Talidomidska tragedija zaprepastila je liječnike, farmaceutsku industriju i pacijente te dovela do temeljitih promjena u procesu razvoja lijekova i njihova odobravanja širom svijeta.³

VIOXX

Iako je regulativa o testiranju lijekova znatno postrožena, čak i uz najbolje postupke provjere lijeka nema potpunog jamstva da će lijek biti siguran. Nesteroidni protuupalni lijekovi zorno nam pokazuju zašto je potrebno stalno pozorno praćenje lijekova u primjeni. Ti se lijekovi često rabe za ublažavanje bolova i smanjenje upale u različitim stanjima kao što je artritis, a isto tako i za smanjenje povišene temperature u bolesnika s vrućicom. „Tradicionalni“ nesteroidni protuupalni lijekovi uključuju brojne lijekove koji se mogu kupiti bez recepta, kao što su aspirin i ibuprofen. Među njihovim nuspojavama dobro je poznato da mogu nadražiti želudac i crijeva, što može izazvati probavne tegobe, ponekad i krvarenja, te čak i nastanak čireva želuca. Stoga je farmaceutskim tvrtkama bilo u interesu istražiti mogućnosti razvoja nove generacije nesteroidnih protuupalnih lijekova koji ne izazivaju te komplikacije.

Rofekoksib (poznatiji po marketinškom imenu Vioxx, ali i Ceoxx te Ceeoxx), uveden je 1999. godine kao navodno sigurnija alternativa starijim spojevima. Vrlo se brzo počeo naveliko propisivati. Nakon nešto manje od pet godina proizvođač je povukao Vioxx s tržišta zbog rizika od srčano-žilnih komplikacija kao što su moždani i srčani udar. Što se dogodilo?

Vioxx je 1999. godine odobrila američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *US Food and Drug Administration – FDA*) za „ublažavanje znakova i simptoma osteoartritisa, za liječenje akutne boli u odraslih i za liječenje menstrualnih simptoma (bolnih mjesečnica)“. Naknadno je odobren za ublažavanje znakova i simptoma reumatoidnog artritisa u odraslih i djece. Tijekom razvoja Vioxxa znanstvenici farmaceutske tvrtke postali su svjesni potencijalnih štetnih učinaka lijeka na mehanizme zgrušavanja krvi koji mogu povećati rizik od stvaranja krvnih ugrušaka. Unatoč tome, studije koje su predane FDA-i u svrhu odobravanja lijeka i koje su uglavnom uključivale mali broj bolesnika, prikazivale su dokaze o Vioxxovim protuupalnim učincima i nisu bile osmišljene tako da daju uvid u moguće komplikacije.⁴

Tvrtka je prije dobivanja odobrenja od FDA već počela veliko istraživanje koje je bilo osmišljeno tako da se usporede probavne nuspojave Vioxxa s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekom, naproksenom, u oboljelih

od reumatoidnog artritisa. I opet studija nije bila posebno osmišljena za otkrivanje srčano-žilnih komplikacija. Štoviše, poslije su se počela postavljati pitanja o sukobu interesa članova povjerenstva za prikupljanje podataka i praćenje sigurnosti. Ta povjerenstva zadužena su za nadziranje i prikupljanje rezultata istraživanja kako bi se utvrdilo postoji li ikakav razlog za njegovo prekidanje.

Unatoč svemu, rezultati – koji su pokazali da Vioxx uzrokuje manji broj čireva želuca i krvarenja u želudcu i crijevima nego naproksen – otkrili su i veći broj srčanih udara u skupini bolesnika koji su uzimali Vioxx. Znanstveni rad s rezultatima istraživanja koji je objavljen u vodećem medicinskom časopisu dočekan je brojnim kritikama ne samo zbog nuspojave nego i zbog drugih razloga. Primjerice, jedan od nedostataka istraživanja bio je taj što su rezultati obrađeni i predstavljeni tako da umanjuju ozbiljnost srčano-žilnih rizika. Urednik časopisa poslije se požalio da su znanstvenici u svojem radu zatajili ključne podatke o tim nuspojavama. Međutim, rezultati koji su predani FDA-i 2000. godine i koje je 2001. razmotrilo Savjetodavno povjerenstvo za artritis (engl. *Arthritis Advisory Committee*) doveli su samo do toga da je FDA tražila da se izmijene informacije o lijeku na način da se dopune informacijom da lijek može prouzročiti povećan rizik od srčanog i moždanog udara.

Farmaceutska tvrtka nastavila je istraživati druge moguće načine uporabe Vioxxa i 2000. godine započela istraživanje čiji je cilj bio utvrditi može li lijek spriječiti nastanak polipa debelog crijeva – malih dobroćudnih tumora koji mogu napredovati u karcinom debelog crijeva. Ta studija koja je prekinuta ranije nego je planirano jer su rezultati analize dobiveni tijekom istraživanja pokazali da je lijek povezan s povećanim rizikom od srčano-žilnih komplikacija dovela je do povlačenja Vioxxa s tržišta 2004. godine. U objavljenom znanstvenom radu autori studije, koji su bili zaposlenici ili plaćeni savjetnici farmaceutske tvrtke, tvrdili su da su se srčano-žilne komplikacije pojavile tek nakon 18 mjeseci korištenja Vioxxa. Ta se tvrdnja temeljila na manjkavoj analizi koju je naknadno formalno ispravio časopis koji je objavio znanstveni rad.⁴ Suočen s nizom tužbi bolesnika koje su uslijedile, proizvođač nastavlja tvrditi da se tvrtka cijelo vrijeme odgovorno ponašala, počevši od istraživanja koja su prethodila odobrenju lijeka do sigurnosnog nadzora nakon što je Vioxx stavljen na tržište. Proizvođač je također naglasio da vjeruje kako će dokazi pokazati da su sporne nuspojave nastale zbog srčano-žilnih problema koje su bolesnici imali otprije, a ne zbog djelovanja Vioxxa.⁵

Skandal s Vioxxom pokazuje da pola stoljeća nakon talidomida i dalje treba napraviti još mnogo toga da se osigura objektivna provjera postupaka liječenja, da taj proces bude transparentan i dokazi čvrsti. Kako je navela jedna skupina komentatora: „Interesi pacijenata moraju se staviti na prvo mjesto. Nužna je suradnja pripadnika akademske zajednice, liječnika praktičara, industrije i medicinskih časopisa kako bi se unaprijedilo naše znanje i poboljšala skrb za pacijente. Povjerenje je nužan element tog partnerstva, ali nedavna zbivanja pokazuju da je potrebno uvesti propisne sustave koji štite interese pacijenata. Svi uključeni u proces moraju se posvetiti tome cilju, a uvođenje tih sustava jedini je način da nešto pozitivno iziđe iz tog nemilog događaja.“⁴

AVANDIA

Još se jedan lijek – rozigitazon, poznatiji pod zaštićenim imenom Avandia – pojavio 2010. godine na naslovnica zbog neželjenih nuspojava koje uključuju srčano-žilni sustav. Deset godina ranije Avandiju su odobrile regulatorne agencije u Europi i SAD-u kao novi pristup liječenju dijabetesa tipa 2. Taj se oblik dijabetesa pojavljuje kada tijelo ne stvara dovoljno inzulina ili kada stanice tijela ne reagiraju na inzulin. Mnogo je češći nego dijabetes tipa 1, u kojemu tijelo uopće ne stvara inzulin. Dijabetes tipa 2, koji je često povezan s pretilošću, obično se može zadovoljavajuće liječiti promjenom načina prehrane, vježbanjem i uzimanjem lijekova u obliku tableta, tako da liječenje ubrizgavanjem inzulina ne mora biti nužno. Dugoročne komplikacije dijabetesa tipa 2 uključuju povećan rizik od srčanog i moždanog udara, a najvažniji cilj liječenja jest smanjenje rizika od tih komplikacija. Avandia je oglašavana kao lijek koji djeluje na nov način, lijek koji pomaže tijelu da njegov vlastiti inzulin učinkovitije djeluje te se tvrdilo da bolje kontrolira razinu šećera u krvi u usporedbi s ostalim lijekovima. Pozornost je bila usmjerena samo na šećer u krvi, a ne i na ozbiljne komplikacije koje izazivaju patnju i naposljetku ubijaju bolesnike.

Kada je Avandia odobrena, postojali su ograničeni dokazi o učinkovitosti lijeka i nije bilo dokaza o učincima na rizik od srčanog i moždanog udara. Regulatorne su agencije tražile od proizvođača dodatna istraživanja, ali se u međuvremenu Avandia već počela naširoko i s mnogo entuzijazma primjenjivati širom svijeta. Izvješća o štetnim srčano-žilnim učincima lijeka polako su se počela pojavljivati i postajala su sve češća. Do 2004. godine nakupilo se toliko dokaza o nuspojavama da je Svjetska zdravstvena

organizacija napokon zatražila od proizvođača ponovnu reviziju dokaza o tim komplikacijama. Proizvođač je to učinio i potvrdio postojanje povećanog rizika.⁶

Prošlo je još šest godina prije nego li su regulatorna tijela dobro pregledala dokaze i odlučila djelovati. U rujnu 2010. godine američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) najavila je da će značajno ograničiti uporabu Avandije, i to samo na bolesnike koji ne mogu kontrolirati dijabetes tipa 2 pomoću drugih lijekova; istoga je mjeseca Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*) preporučila da se Avandia povuče iz uporabe tijekom sljedeća dva mjeseca. Oba regulatorna tijela obrazložila su svoju odluku povećanim rizikom od srčanog i moždanog udara. U međuvremenu su neovisni istraživači otkrili da je propušten niz prilika da se nešto poduzme – i da, kako je jedna skupina zdravstvenih djelatnika navela, postoji elementarna potreba da regulatorna tijela i liječnici zahtijevaju „bolje dokaze prije nego krenemo s masovnim liječenjem velikog broja bolesnika koji od nas traže savjet i liječenje“.⁷

MEHANIČKI SRČANI ZALISTCI

Lijekovi nisu jedini oblik liječenja koji može imati neočekivane štetne učinke jer i postupci koji nisu lijekovi mogu imati ozbiljne rizike. Mehanički srčani zalistci danas su standardna terapija za bolesnike s ozbiljnim bolestima srčanih zalistaka i njihov je dizajn tijekom godina neprestano doradivan. Međutim, iskustvo s jednom vrstom mehaničkih srčanih zalistaka pokazalo je kako pokušaj unaprjeđenja dizajna proizvoda može imati katastrofalne posljedice. Ranih 1970-ih predstavljen je srčani zalistak Bjork-Shiley. Međutim, rani modeli tog zalistka imali su sklonost trombozi (stvaranju ugrušaka) koja je negativno djelovala na njihovu funkciju. Stoga je dizajn zalistka promijenjen u kasnim 1970-ima kako bi se smanjila mogućnost nastanka ugrušaka.

Novi model proizvoda sastojao se od diska koji su na mjestu držala dva metalna potpornika i tisuće takvih novih vrsta zalistaka ugrađene su u srca ljudi širom svijeta. Nažalost, građa zalistaka imala je ozbiljne nedostatke: jedan od potpornika bio je sklon pucanju – defekt je poznat pod nazivom lom potpornika – što je dovelo do katastrofalnih i često fatalnih nepravilnosti u radu zalistka.

Naknadno se pokazalo da je problem pucanja potpornika uočen tijekom testiranja uređaja prije stavljanja na tržište, ali je pripisan propustima u varenju i stoga uzrok nije bio potpuno istražen. Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) ipak je prihvatila takvo objašnjenje, kao i uvjeravanje proizvođača da je manji rizik od tromboze zalistka sasvim dovoljna kompenzacija za bilo kakav rizik od pucanja potpornika. Kada su dokazi o katastrofalnim nedostacima zalistka postali očiti, FDA je napokon reagirala i povukla zalistak s tržišta 1986. godine, nakon što je nepotrebno umrlo na stotine bolesnika. Iako su sustavi kontrole danas poboljšani i uključuju bolje praćenje bolesnika nakon stavljanja proizvoda na tržište i stvaranje opsežnih registara bolesnika, još je uvijek potrebna veća transparentnost prilikom uvođenja novih proizvoda.⁸

PREVIŠE DOBRO DA BI BILO ISTINITO

HERCEPTIN

Komercijalne tvrtke nisu jedine koje trube o prednostima novih terapija dok istovremeno pokušavaju umanjiti njihove nedostatke. Pretjerivanja profesionalaca i oduševljeni prikazi u medijima također mogu naglašavati dobre strane terapije, a ignorirati potencijalne mane. Mane ne moraju uključivati samo štetne nuspojave nego isto tako i dijagnostičke teškoće, kao što zorno prikazuju zbivanja oko trastuzumaba, lijeka za karcinom dojke, poznatijeg po zaštićenom nazivu Herceptin (pogledajte također 3. poglavlje).

Početkom 2006. godine brojni zahtjevi udruga bolesnika i medicinara, uz potporu farmaceutske industrije i masovnih medija, potakli su Nacionalnu zdravstvenu službu Velike Britanije (engl. *UK National Health Service*) da uvrste Herceptin na popis lijekova za bolesnike s ranim karcinomom dojke. To je bio trijumf udruga pacijenata – Herceptin je predstavljen kao čudotvoran lijek (pogledajte 11. poglavlje).

Međutim, u to je vrijeme Herceptin bio odobren samo za liječenje metastatskog (proširenog) karcinoma dojke i nije bio dovoljno ispitan za rani karcinom dojke. Čak je i proizvođač zatražio da se Herceptin odobri za liječenje ranih stadija karcinoma dojke kakvi se viđaju u malom broju žena – onih koje su bile pozitivne na protein HER2. Samo jedna od pet žena ima takav genetički profil. Procjena pozitivnosti na HER2 problematična

je i skupa, a mogućnost pogrešne dijagnoze i realna mogućnost da će se lažno pozitivne bolesnice podvrgnuti nepotrebnom liječenju rijetko su se spominjali u medijima koji su lijek predstavljali na oduševljen, ali nekritičan način. Nije se govorilo ni o tome da najmanje četiri od pet žena oboljelih od karcinoma dojke nisu HER2-pozitivne.^{9, 10, 11, 12}

Tek je kasnije te godine britanski Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – NICE) – Institut zadužen za nepristranu procjenu dokaza i davanje preporuka – preporučio Herceptin kao terapijsku mogućnost za žene s ranim karcinomom dojke koji je pozitivan na HER2. Već je tada preporuka popraćena važnim upozorenjem. Budući da se povećavala količina dokaza koji su upućivali da Herceptin može imati štetne učinke na funkciju srca, NICE je preporučio da bi liječnici trebali procijeniti funkciju srca prije propisivanja lijeka i da se lijek ne smije propisivati ženama s različitim srčanim bolestima, počevši od angine pectoris do poremećaja srčanog ritma. NICE je procijenio da je nužan oprez jer su bili dostupni samo kratkoročni podatci o nuspojavama, a neke od njih bile su ozbiljne. Trebalo je proći određeno vrijeme da bi se dobili podatci o dugoročnim ishodima liječenja, kako o njegovim povoljnim učincima, tako i o štetnim.¹³

Isti takav pritisak za korištenje Herceptina zabilježen je i u drugim zemljama. Primjerice, u Novom Zelandu propisivanje Herceptina oboljelima od karcinoma dojke zagovarale su udruge za prava pacijenata, tisak i mediji, farmaceutske tvrtke i političari. Novozelandska Agencija za upravljanje lijekovima (engl. *Pharmaceutical Management Agency* – PHARMAC), koja ima istu ulogu kao NICE u Velikoj Britaniji, na isti je način procijenila dokaze za uporabu Herceptina u ranom karcinomu dojke. U lipnju 2007., temeljem svoje procjene, PHARMAC je odlučio da bolesnice s ranim karcinomom dojke mogu primati Herceptin devet tjedana te da ga treba davati u isto vrijeme s drugim lijekovima protiv karcinoma, a ne prije ili nakon njih. Taj režim liječenja Herceptinom u trajanju od devet tjedana bio je jedan od tri režima liječenja Herceptinom koji su iskušavani diljem svijeta. PHARMAC je također odlučio financirati dio međunarodnog istraživanja kojemu je cilj bio procijeniti idealno trajanje liječenja Herceptinom. Međutim, u studenom 2008., novoizabrana je vlada ignorirala PHARMAC-ovu odluku koja je bila utemeljena na dokazima i proglasila da će financirati dvanaestomjesečno liječenje Herceptinom.¹⁴

USISANA U VRTLOG

Britanska pacijentica, ujedno i liječnica, 2006. godine našla se u vrtlogu zbivanja povezanih s Herceptinom. Godinu dana prije dijagnosticiran joj je karcinom dojke pozitivan na HER2.

„Prije moje dijagnoze malo sam znala o modernom liječenju karcinoma dojke i, kao i brojni drugi bolesnici, tražila sam informacije na internetu. Na mrežnoj stranici [o liječenju karcinoma dojke] *Breast Cancer Care* provodila se kampanja koja je lobirala za pružanje mogućnosti liječenja Herceptinom svim ženama pozitivnim na HER2. I ja sam potpisala peticiju jer čitajući informacije na toj mrežnoj stranici i u medijima nisam nikako mogla razumjeti zašto se tako učinkovit lijek uskraćuje ženama koje bi ga ionako primile ako dođe do recidiva bolesti.... Počela sam osjećati da su mi mali izgledi za preživljavanje karcinoma ako ne dobijem taj lijek! Također su me kontaktirale novine *Sun*, koje su provodile kampanju za Herceptin i koje su bile zainteresirane za moju priču iz perspektive liječnice koja je ujedno i „žrtva karcinoma“.

Nakon što sam prošla kemoterapiju, razgovarala sam o Herceptinu sa svojim onkologom. On je izrazio zabrinutost zbog dugoročnih negativnih učinaka lijeka na srce koji su utvrđeni u kliničkim istraživanjima, ali im je posvećeno vrlo malo pozornosti na mrežnoj stranici i u medijima, osobito kada se uzme u obzir da je lijek davan ženama koje osim karcinoma dojke nisu imale druge bolesti. Osim toga, nakon detaljnije analize reklamirane „50 postotne koristi“ lijeka, koja se često citirala, i koju sam ja sebi fiksirala, postalo mi je jasno da se za mene osobno radi o vjerojatnosti korisnog učinka od 4-5%, koja je bila jednaka i mojem riziku od srčanih nuspojava! Stoga sam odlučila da neću uzeti lijek i da ću biti mirna zbog svoje odluke čak i ako se moj karcinom opet pojavi.

Ova priča zorno pokazuje kako (čak i) medicinski obrazovana i inače racionalna žena postaje ranjiva kada joj se dijagnosticira bolest potencijalno opasna po život... Većina informacija o uporabi Herceptina u ranom karcinomu dojke rezultat je histerije koju su umjetno stvorili mediji i farmaceutska industrija, potaknuti individualnim slučajevima kao što je moj.“

Cooper J. Herceptin. (pismo čitatelja) *BMJ*. Objavljeno 29. studenoga 2006. na www.bmj.com.

Brojna pitanja u vezi s Herceptinom i dalje su bez odgovora – primjerice, kada treba propisati lijek, koliko ga dugo propisivati, mogu li u nekih žena dugoročni štetni učinci lijeka prevladati nad korisnim učincima te odgađa li ili sprječava lijek ponovno javljanje karcinoma. Osim toga, pojavio se i novi problem povezan s Herceptinom jer je utvrđeno da u kombinaciji s drugim lijekovima za karcinom dojke kao što su antraciklini i ciklofosfamid može povećati rizik od srčanih nuspojava kod bolesnica s oko 4 slučaja nuspojava na 100 bolesnica, koliko bi ih se inače javilo, na oko 27 nuspojava na 100 bolesnica.¹⁵

KLJUČNE PORUKE

- Nužna je provjera novih postupaka liječenja jer kao što postoji mogućnost da će novi postupci liječenja biti bolji od postojećih, mogu biti i gori od njih.
- Pristrana (neobjektivna) provjera postupaka liječenja može prouzročiti nepotrebnu patnju i smrt bolesnika.
- Sama činjenica da je lijek odobren za uporabu ne znači nužno i da je siguran.
- Često treba proći neko vrijeme da se prepoznaju nuspojave lijeka.
- Često se naglašavaju korisni učinci terapija, a umanjuje se važnost štetnih nuspojava.

2. UČINCI KOJIMA SE NADAMO, ALI SE NE OSTVARUJU

Neki oblici liječenja primjenjuju se dugo vremena prije nego postane jasno da čine više štete nego koristi. Učinci koji se očekuju ne moraju se i pojaviti. U ovom poglavlju objašnjavamo kako je to moguće.

SAVJET: U KOJI POLOŽAJ NAMJESTITI DJECU PRILIKOM SPAVANJA

Nemojte misliti da samo lijekovi mogu biti štetni – savjeti također mogu biti smrtonosni. Mnogi su čuli za američkog specijalista pedijatra dr. Benjamina Spocka, čija je uspješna knjiga *Njega dojenčeta i djeteta* (engl. *Baby and Child Care*) tijekom nekoliko desetljeća bila biblija za zdravstvene djelatnike i roditelje, osobito u SAD-u i Velikoj Britaniji. Međutim, jedan savjet koji je dr. Spock dobronamjerno dao u knjizi imao je vrlo tragične posljedice. S naoko nepobitnom logikom – i određenom količinom autoriteta – od prvog izdanja knjige 1956. godine pa sve do kasnih 1970-ih pisao je: „Dva su nedostatka spavanja djece na leđima. Ako dijete povрати, vjerojatnije je da će se ugušiti povraćenim sadržajem. Osim toga, dijete je sklono okretati glavu uvijek na jednu stranu... što može spljoštiti tu stranu glave... Smatram da je otpočetak poželjno naviknuti dijete da spava na trbuhu.“

Polijeganje djece na trbuh postalo je standardnom praksom u bolnicama, a savjet su poslušno slijedili i milijuni roditelja kod kuće. Međutim, sada znamo da je ta praksa – koja nikada nije rigorozno analizirana – prouzročila desetke tisuća iznenadne dojenačke smrti (smrt u kolijevci), što se moglo

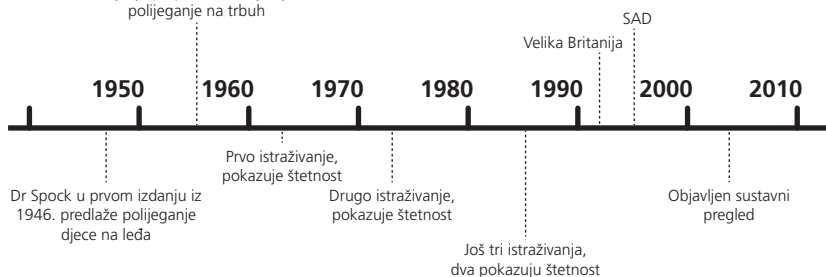
izbjeci.¹ Iako taj nesmotreni savjet ne može biti uzrokom svih iznenadnih dojenačkih smrti, uočeno je dramatično smanjenje smrti djece nakon što je ta praksa napuštena i kada se počelo poticati roditelje da djecu polegnu tako da spavaju na leđima. Kada su se 1980-ih pojavili jasni dokazi o štetnim učincima spavanja djece na trbuhu, liječnici i mediji počeli su upozoravati na opasnosti takve prakse i broj iznenadnih dojenačkih smrti drastično se smanjio. Preporuka je kasnije ponovljena provođenjem opsežnih kampanja „back to sleep“ kako bi se zauvijek uklonio negativan utjecaj nesretnog savjeta dr. Spocka.



Dr. Spock u izdanju iz 1956. mijenja preporuku i savjetuje polijeganje na trbuh



“Back to Sleep” kampanja



Kako se savjet o položaju djece tijekom spavanja s vremenom mijenjao.

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE POREMEĆAJA SRČANOG RITMA U BOLESNIKA SA SRČANIM UDAROM

Savjet dr. Spocka možda se činio logičnim, ali temeljio se na neprovjerenoj teoriji. Nije teško pronaći slične primjere koji pokazuju koliko je to opasno. Nakon što dožive srčani udar, neki ljudi razviju poremećaje srčanog ritma – aritmije. Osobe kod kojih se razviju aritmije imaju veći rizik od smrti nego osobe kod kojih se aritmije ne pojave. Budući da postoje lijekovi za sprječavanje nastanka ovih aritmija, bilo bi logično pretpostaviti da će

također smanjiti rizik od umiranja nakon srčanog udara. Istina je da imaju upravo suprotan učinak. Ti su lijekovi testirani u kliničkim istraživanjima, ali samo kako bi se utvrdilo smanjuju li nastanak poremećaja srčanog ritma. Kada je 1983. godine napravljen prvi sustavni pregled prikupljenih rezultata istraživanja, utvrđeno je da nema dokaza da lijekovi za sprječavanje nastanka poremećaja srčanog ritma smanjuju stopu smrtnosti.²

Unatoč tim spoznajama, lijekovi su se nastavili koristiti – i ubijati ljude – gotovo čitavo desetljeće. Prema jednoj procjeni, na vrhuncu njihove uporabe u kasnim 1980-ima samo su u SAD-u prouzročili desetke tisuća prijevremenih smrti. Ubijali su više Amerikanaca godišnje nego što ih je poginulo tijekom cijelog rata u Vijetnamu.³ Naknadno se saznalo da su zbog komercijalnih razloga zatajeni rezultati pojedinih istraživanja koji su pokazivali da ti lijekovi mogu biti smrtonosni (pogledajte 8. poglavlje, str. 97).⁴

DIETILSTILBESTROL

Nekoć liječnici nisu bili sigurni može li trudnicama koje su ranije imale spontane pobačaje i rađale mrtvorodenu djecu pomoći sintetski (umjetno stvoren) hormon estrogen zvan dietilstilbestrol (DES). Neki su ga liječnici propisivali, a neki ne. DES je postao popularan ranih 1950-ih i smatralo se da smanjuje poremećaje funkcije posteljice, za koje se vjerovalo da uzrokuje te probleme. Žene koje su uzimale DES bile su ohrabrene pričama žena koje su prethodno imale spontane pobačaje i rađale mrtvorodjenčad, a koje su nakon terapije DES-om rodile živo dijete.

Primjerice, jedan je britanski porodničar imao pacijenticu koja je rodila dvoje mrtve djece pa joj je propisao uzimanje DES-a već od rane trudnoće pa nadalje. Trudnoća je završila porođajem živog djeteta. Smatrajući da se tijekom tog vremena popravio ženin „prirodni“ kapacitet za uspješnu trudnoću, porodničar je odlučio da u četvrtoj trudnoći ne daje ženi DES i dijete je umrlo u maternici zbog „insuficijencije placente“. Stoga su tijekom ženine pete i šeste trudnoće porodničar i pacijentica bili uvjereni da opet treba uzimati DES i obje trudnoće završile su rađanjem živorođenčadi. I porodničar i pacijentica zaključili su da je DES koristan lijek. Nažalost, ovaj zaključak koji se temelji na navedenoj priči nikada nije potvrđen objektivnom provjerom. U isto vrijeme kada je pacijentica uzimala DES,

provodila su se nepristrana istraživanja u kojima nije utvrđena nikakva korist DES-a.⁵

Iako prema tim objektivnim testovima nema dokaza da je DES koristan za sprječavanje mrtvorodenosti, priča o DES-u tu ne završava. Dvadeset godina kasnije na vidjelo su počele izlaziti štetne nuspojave DES-a kada je majka jedne mlade žene s rijetkim karcinomom vagine uočila nešto vrlo važno: uzimala je DES tijekom trudnoće i posumnjala da je možda taj lijek kriv za karcinom njezine kćeri.⁶ Toga je puta zapažanje bilo točno, ali što je najvažnije, to je i *dokazano*. Otada su bezbrojne studije pokazale niz ozbiljnih nuspojava DES-a u muškaraca i žena koji su bili izloženi DES-u prije rođenja. Te nuspojave ne uključuju samo povećanu učestalost rijetkih karcinoma nego i druge abnormalnosti spolnog sustava.

Do trenutka kada je službeno objavljeno da se DES ne smije uzimati u trudnoći, nekoliko milijuna ljudi već je bilo izloženo lijeku. Znajući ono što znamo sada, možemo zaključiti sljedeće: da su liječnici koristili najpouzdanije dokaze iz istraživanja o DES-u koji su bili dostupni 1950-ih, daleko bi ga manje propisivali. Naime, nikada nije bilo dokazano da je DES učinkovit za stanje za koje je propisivan. Tragična je činjenica da je manjak dokaza o koristi lijeka uglavnom zanemaren.⁷

HORMONSKA NADOMJESNA TERAPIJA

U žena koje ulaze u menopauzu hormonska nadomjesna terapija vrlo je učinkovita u smanjivanju neugodnih navala vrućine („valunga“) koje su česte, a usto određeni dokazi pokazuju da terapija može spriječiti nastanak osteoporoze (gubitak koštane mase). Postupno su se počele pojavljivati tvrdnje o sve većim korisnim učincima hormonske nadomjesne terapije, uključujući prevenciju srčanog i moždanog udara. Stoga su milijuni žena, prema savjetu liječnika, počeli uzimati hormonsku nadomjesnu terapiju tijekom duljeg vremenskog perioda zbog tvrdnja o tim i ostalim korisnim učincima. Međutim, temelji na kojima su počivale te tvrdnje bili su vrlo klimavi.

NIJE ČUDNO ŠTO JE BILA ZBUNJENA

U siječnju 2004. godine pacijentica kojoj je uklonjena maternica napisala je ovo pismo medicinskom časopisu *The Lancet*: „Maternica mi je uklonjena 1986. godine zbog fibroidnog tumora. Ginekolog mi je uklonio i jajnike te utvrdio da imam i endometriozu. Budući da mi je tada bilo samo 45 godina, a i zbog toga što sam nakon odstranjenja jajnika odmah ušla u menopauzu, propisana mi je hormonska nadomjesna terapija. Tijekom prve godine uzimala sam konjugirane estrogene (Premarin), ali mi je od 1988. do 2001. ginekolog koji me operirao privatno davao implantate estrogena svakih šest mjeseci. Uvijek sam pomalo sumnjala u to liječenje jer sam osjećala da nemam nimalo kontrole nad situacijom jednom kada se postavi implantat, a osim toga, nakon nekoliko godina terapije, imala sam brojne glavobolje. Zanimarim li to, osjećala sam se vrlo dobro.

Međutim, moj me ginekolog uvjeravao da hormonska nadomjesna terapija ima brojne prednosti i da je prikladna za mene, s čim sam se složila. Kako je vrijeme prolazilo, pisalo se da hormonska nadomjesna terapija ima sve veće i veće koristi i da nije samo kozmetička terapija kakvom se smatrala kada se tek počela koristiti. Sada je bila dobra i za srce, osteoporozu, pa čak i dijelom štitila od moždanog udara. Svaki put kada bih posjetila svojega ginekologa, činilo se da on ima sve više dokaza o prednostima uzimanja hormonske nadomjesne terapije.

Moj je ginekolog 2001. godine otišao u mirovinu i nakon toga otišla sam državnom liječniku. Ostala sam iznenađena! Sve što mi je rekao bilo je potpuno suprotno od onog što je govorio moj privatni ginekolog – da bi bilo dobro da prestanem uzimati hormonsku nadomjesnu terapiju jer može povećati rizik od srčanih bolesti, moždanog udara, karcinoma dojke i može prouzročiti glavobolje. Nakon toga stavila sam još jedan implantat i kratko uzimala Premarin, ali otada nisam uzimala hormonsku nadomjesnu terapiju već oko osam mjeseci. Moj mi je liječnik rekao da trebam sama odlučiti hoću li nastaviti uzimati terapiju ili ne. Bila sam tako zbunjena...

Ne mogu razumjeti kako se hormonska nadomjesna terapija i sve njezine dobre prednosti mogu potpuno okrenuti u tako kratkom vremenu? Kako laik poput mene može donijeti jasnu odluku? Provela sam mnogo sati raspravljajući i razmišljajući o tome trebam li ostati na hormonskoj nadomjesnoj terapiji, iako dosad nisam iskusila previše loših učinaka. Vrlo sam zbunjena zbog svega toga i sigurna sam da se druge žene isto tako osjećaju.“

Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy. *Lancet* 2004;363:332.

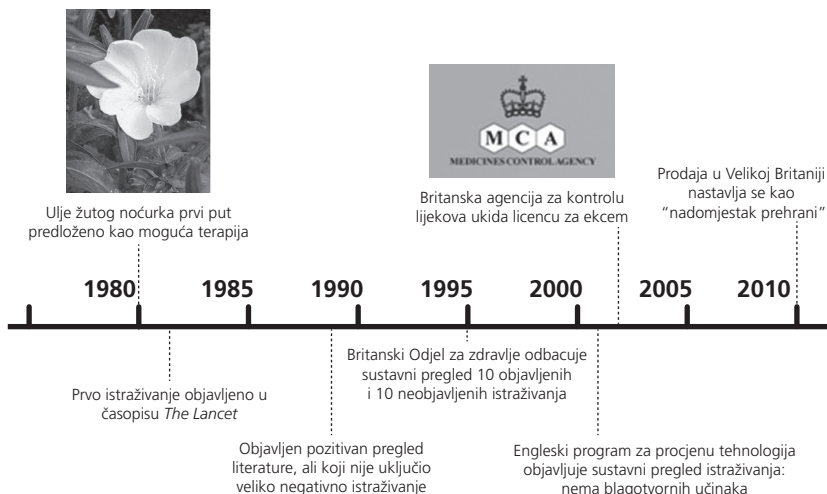
Uzmite samo za primjer srčani udar. Više od dvadeset godina ženama se govorilo da će im hormonska nadomjesna terapija smanjiti rizik od srčanog udara – a zapravo se taj savjet temelji na rezultatima pristranih (neobjektivnih) studija (pogledajte 1. i 6. poglavlje). I onda se 1997. godine pojavilo upozorenje da bi taj savjet mogao biti pogrešan: znanstvenici iz Finske i Velike Britanije sustavno su pregledali rezultate dobro provedenih istraživanja.⁸ Utvrdili su ne samo da hormonska nadomjesna terapija ne smanjuje vjerojatnost od srčanih bolesti nego da je zapravo može povećati. Neki su istaknuti komentatori odbacili taj zaključak, ali su ti preliminarni rezultati naknadno potvrđeni u dvama velikim, dobro provedenim istraživanjima. Da su učinci hormonske nadomjesne terapije propisno procijenjeni kada su tek uvedeni, žene ne bi dobivale pogrešne informacije i mnoge od njih ne bi umrle prije vremena. Da stvari budu gore, danas znamo da hormonska nadomjesna terapija povećava rizik od moždanog udara i od nastanka karcinoma dojke.⁹

Sve u svemu, hormonska nadomjesna terapija i dalje je vrijedna terapija za žene s menopauzalnim simptomima.¹⁰ Međutim, tragično je to što se hormonska nadomjesna terapija toliko predstavljala upravo kao način smanjenja rizika od srčanog i moždanog udara. Iako je povećanje rizika od tih ozbiljnih stanja umjereno, ukupan broj pogođenih žena zapravo je vrlo velik jer je hormonska nadomjesna terapija bila naveliko propisivana.

LIJEČENJE EKCEMA ULJEM ŽUTOG NOĆURKA

Čak i ako neodgovarajuće analizirane terapije ne ubijaju i ne čine štetu, mogu predstavljati nepotreban trošak. Ekcem je neugodan kožni poremećaj koji se pojavljuje u djece i u odraslih. Promjene na koži mogu biti vrlo neugledne i izazivati jak svrbež.

Iako uporaba steroidnih krema pomaže ublažiti simptome, nuspojave steroida, kao što je stanjivanje kože, uzrokuju određenu dozu nelagode pacijentima. Ranih 1980-ih počeo se reklamirati prirodni biljni uljni ekstrakt – ulje žutog noćurka – kao moguća alternativa, s malo nuspojava.¹¹ Ulje žutog noćurka sadrži esencijalnu aminokiselinu, gama-linolensku kiselinu (engl. *gamma-linolenic acid* – GLA) i postojali su logični razlozi zašto bi to ulje moglo biti učinkovito. Primjerice, jedno je objašnjenje bilo da je način na koji se GLA razgrađuje u tijelu (metabolizira) poremećen u



Vremenski slijed dokaza o uporabi ulja žutog noćurka za liječenje ekcema.

bolesnika s ekcemom. Tako da bi, teoretski, uzimanje nadomjestaka GLA bolesnicima moglo pomoći. Ulje boraga sadrži još veće količine GLA i također se preporučivalo za suzbijanje ekcema.

Vjerovalo se da je GLA sigurna, ali se nije znalo je li učinkovita. U tu svrhu provedena su brojna istraživanja, ali su dala različite rezultate. Na objavljene dokaze značajno su utjecale studije koje su sponzorirale tvrtke koje proizvode te pripravke. Britanski Odjel za zdravlje (engl. *Department of Health*) 1995. godine zatražio je od znanstvenika koji nisu bili povezani s proizvođačem ulja žutog noćurka provjeru dvadeset objavljenih i neobjavljenih istraživanja. Nije pronađen nikakav dokaz da je terapija učinkovita. Odjel nikada nije objavio rezultate izvješća jer je proizvođač uložio žalbu. Međutim, pet godina poslije isti su znanstvenici napravili drugi veliki sustavni pregled literature koji je obuhvatio i ulje žutog noćurka i ulje boraga. Ovog puta izvješće je objavljeno i pokazalo se da ni najveća i najpotpunija istraživanja ne sadrže dovoljno uvjerljivih dokaza da su te terapije doista učinkovite.¹²

Jedno pitanje ostalo je neodgovoreno – postojala je mogućnost da GLA pomaže samo u velikim dozama. Čak je i ta tvrdnja opovrgnuta 2003. godine nakon što je pažljivo provedena objektivna provjera.¹³ Da ironija bude veća,

do trenutka kada su ti rezultati objavljeni, britanska Agencija za kontrolu lijekova (engl. *Medicines Control Agency – MCA*), koja je u međuvremenu postala Regulatorna agencija za lijekove i zdravstvene proizvode (engl. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA*), napokon je u listopadu 2002. povukla licenciju dvaju glavnih pripravaka ulja žutog noćurka zbog nedostatka dokaza o njihovoj učinkovitosti.

Bez obzira na sve, kako sigurnost ulja žutog noćurka nije bila upitna, ono se i dalje naveliko prodaje bez recepta kao „dodatak prehrani“ za različita stanja. Što se tiče njegove uporabe u osoba s ekcemom, proizvođači tvrdnje o učinkovitosti zamagljuju neodređenim izrazima tipa „može ublažiti simptome u osoba s ekcemom“, „može pomoći“ i „ima određena medicinska svojstva koja mogu djelovati protuupalno u stanjima kao što je ekcem“.

KLJUČNE PORUKE

- Niti teorija niti stručno mišljenje nisu pouzdan vodič za sigurne, učinkovite postupke liječenja.
- Samo zato što je neka terapija „uhodana“ ne znači da čini više dobra nego štete.
- Čak i kada bolesnici nemaju štetnih posljedica od neodgovarajuće provjerenih terapija, njihovo korištenje može predstavljati nepotreban trošak za pojedinca i zajednicu.

3. VIŠE – NE NUŽNO I BOLJE

Popularna zabluda glasi: ako je terapija dobra, onda veća količina terapije mora omogućiti bolje liječenje. To jednostavno nije točno – štoviše, prije može biti lošije. Pronalaženje „prave“ doze – koja omogućuje veliku korist, a donosi malo nuspojava – izazov je za sve oblike liječenja. Kako se doza povećava, njezine koristi dosežu zaravan, dok se štetni učinci obično povećavaju. Stoga „više“ može smanjiti stvarnu korist liječenja ili čak prouzročiti veću ukupnu štetu.

Dobar su primjer diuretici (lijekovi za izmokranje), koji u nižim dozama smanjuju krvni tlak i imaju malo nuspojava. Veća doza ne smanjuje dodatno krvni tlak, ali izaziva nuspojave kao što su pretjerano mokrenje, impotencija i povećanje koncentracije šećera u krvi. Isto tako aspirin u manjim dozama – koje iznose između četvrtine do pola standardne analgetske doze na dan – pomaže u prevenciji moždanog udara, pri čemu uzrokuje vrlo malo nuspojava. Međutim, iako nekoliko tableta aspirina dnevno može ublažiti glavobolju, veća doza neće bolje djelovati na sprječavanje moždanog udara, a povećat će rizik od čira želuca.

Taj se princip „prave doze“ ne odnosi samo na lijekove već i na brojne druge oblike liječenja, uključujući i kirurške zahvate.

RADIKALNO LIJEČENJE KARCINOMA DOJKE

Terapije koje se preporučuju za liječenje karcinoma dojke – i koje su česta tema u medijima – primjer su vrlo dobrih lekcija koje pokazuju koliko je opasno pretpostaviti da intenzivnije liječenje mora biti bolje.

MI TO RADIMO ZBOG TOGA ŠTO...

„Mi (liječnici) radimo neke stvari zbog toga što ih tako rade i drugi liječnici, a mi ne želimo biti drukčiji pa radimo to isto; ili zbog toga što su nas tako naučili (nastavnici, specijalizanti, stažisti); ili jer su nas na to prisilili (nastavnici, administratori, regulatori, autoriteti koji pišu smjernice) i mislimo da tako moramo raditi; ili zbog toga što tako želi bolesnik i mi mislimo da tako trebamo raditi; ili zbog toga što za to imamo više poticaja (nepotrebne pretrage i pregledi, posebice liječnici koji su skloni određenoj proceduri) i mislimo da tako trebamo raditi; ili zbog straha (od pravnog sustava ili nadzora) osjećamo da tako trebamo raditi (to se zove „pokriti sebe“); ili tako radimo zbog toga što nam treba vremena (da priroda odradi svoje); i na kraju, i najčešće, nešto moramo napraviti (opravdanje) i pritom ne primjenjujemo zdrav razum pa radimo tako kako radimo.“

Parmar MS. We do things because (pismo čitatelja). *BMJ*. Objavljeno 1. ožujka 2004. na www.bmj.com.

Tijekom 20. i početkom 21. stoljeća žene oboljele od karcinoma dojke zahtijevale su i bivale podvrgnute nekim iznimno brutalnim i stresnim oblicima liječenja. Dio tih postupaka – kirurških i konzervativnih – bio je daleko opsežniji nego što je zapravo bilo nužno da bi se izišlo na kraj s bolesti. Međutim, takvi su oblici liječenja neupitno bili vrlo popularni među dijelom bolesnica, kao i njihovim liječnicima. Bolesnice su bile uvjerene da je vjerojatnost „pobjeđivanja“ bolesti veća što je terapija radikalnija ili otrovnija. Liječnicima i bolesnicama koji su bili spremni suprotstaviti se tim ortodoksnim mišljenjima trebalo je mnogo godina da počnu mijenjati te zablude. Ne samo da su trebali proizvesti pouzdane dokaze koji će potući mit „više je bolje“ nego su također trebali podnositi ismijavanje svojih kolega i otpor priznatih liječnika.

Danas strah u kombinaciji s vjerovanjem da više mora biti i bolje još uvijek utječe na izbor terapije, čak i kada nema dokaza da takav pristup donosi više koristi od jednostavnijeg pristupa, i kada se zna da postoje značajni štetni učinci, uključujući i mogućnost smrti prouzročene samim liječenjem. Primjerice, takav način razmišljanja još uvijek navodi neke bolesnice i njihove liječnike da se odluče na „tradicionalnu“ radikalnu kirurgiju. Drugi biraju visoku dozu kemoterapije, koja ima dobro poznate

DRASTIČNO LIJEČENJE NIJE UVIJEK NAJBOLJE

„Svima nama koji se bavimo liječenjem karcinoma vrlo je lako zamišljati da se bolji rezultati dobivaju drastičnijim liječenjem. Kako bi se bolesnici zaštitili od nepotrebnog rizika te ranih i kasnih nuspojava nepotrebno agresivnog liječenja, nužna su istraživanja na slučajnom uzorku ispitanika koja uspoređuju drastično liječenje s manje drastičnim liječenjem. Usporedba je etična jer su oni kojima se uskrati moguća korist ujedno pošteđeni moguće nepotrebne štete – a nitko ne zna što će se od toga pokazati na kraju.“

Brewin T u knjizi urednika Rees G. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin*. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

neugodne i bolne nuspojave, ili Herceptin, koji može izazvati ozbiljne srčane probleme (pogledajte 1. poglavlje), čak i u situacijama kada bi jednostavnije liječenje bilo dostatno. Kako je to moguće?

RADIKALNA OPERACIJA

Sve do sredine 20. stoljeća glavna terapija za liječenje karcinoma dojke bio je kirurški zahvat. Naime, vjerovalo se da karcinom napreduje na spor i pravilan način, pri čemu se najprije širi iz tumora u dojci u lokalne limfne čvorove, primjerice u pazušnoj jami. Stoga se smatralo da će radikalnija i žurnija operacija omogućiti bolje zaustavljanje širenja karcinoma. Liječenje je bilo opsežna „lokalna“ operacija, odnosno operacija dojke ili dojke i okolnog tkiva. No, iako se zove lokalna, radikalna je mastektomija sve samo ne to – jer uključuje uklanjanje velikog dijela prsnih mišića i većinu tkiva limfnih čvorova iz pazušnih jama, kao i samu dojku.

Unatoč svemu, neki su pronicljivi specijalisti za karcinom dojke uočili da sve opsežnije operacije nemaju nikakav utjecaj na stope smrtnosti od tumora dojke. Stoga su postavili drukčiju teoriju – da se karcinom dojke ne širi iz dojke u okolne limfne čvorove, nego da se od početka radi o sustavnoj (odnosno vrlo rasprostranjenoj) bolesti. Drugim riječima, smatrali su da se stanice karcinoma već moraju nalaziti drugdje u tijelu u trenutku kada se otkrije kvržica u dojci (pogledajte niže). Ako je tako, smatrali su, uklanjanje tumora unutar prikladnih granica zdravog tkiva, uz dodatak lokalne radioterapije, bio bi daleko milosrdniji oblik liječenja žene, a usto bi mogao biti jednako učinkovit kao radikalna kirurgija. Uvođenje „sustavnih terapija“

KLASIČNA (HALSTEDOVA) RADIKALNA MASTEKTOMIJA

Radikalna mastektomija (uklanjanje dojke), koju je u kasnom 19. stoljeću uveo William Halsted, bila je najčešće izvođena operacija kojom se liječio karcinom dojke sve do 1970-ih. Osim što uklanja cijelu dojku, kirurg odstranjuje veliki prsni mišić koji prekriva stijenku prsnog koša. Manji pektoralni mišić također se uklanja jer tako kirurgu omogućuje lakši pristup u pazušnu jamu iz koje se uklanjaju limfni čvorovi i masno tkivo koje ih okružuje.

PROŠIRENA RADIKALNA MASTEKTOMIJA

Vjerovanje u „više je bolje“ potaklo je radikalne kirurge na izvođenje sve opsežnijih operacija u kojima se uklanjaju lanci limfnih čvorova ispod ključne kosti i unutarnji limfni čvorovi ispod prsne kosti. Da bi se došlo do unutarnjih limfnih čvorova, uklanja se nekoliko rebara i dlijetom se rascijepi prsna kost. Nezadovoljni time, neki su kirurzi išli toliko daleko da su čak uklanjali ruku na zahvaćenoj strani tijela i odstranjivali različite žlijezde (nadbubrežne žlijezde, hipofizu, jajnike) kako bi potisnuli stvaranje hormona za koje se vjerovalo da „raspiruju“ širenje tumora.

Ako bi žena preživjela takve operacije, prsni bi joj koš poslije bio potpuno deformiran, što je bilo teško prekriti bilo kakvom odjećom. Kada bi se zahvat radio na lijevoj strani, iznad srca ostajao je samo tanki sloj kože.

Prilagodeno iz Lerner BH, *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York; Oxford University Press, 2003.

u to vrijeme – odnosno terapija koje sprječavaju stvaranje ili razvoj stanica karcinoma na drugim mjestima u tijelu – također se temeljilo na toj novoj teoriji o širenju karcinoma dojke.

Upravo zbog tog novog načina razmišljanja, liječnici su počeli zagovarati pošteniju kirurgiju dojke poznatu kao tumorektomija – koja je podrazumijevala odstranjivanje tumora i ruba okolnog zdravoga tkiva. Nakon poštene kirurgije dojke slijedila je terapija zračenjem (radioterapija), a u nekih žena i kemoterapija. Međutim, kada su odlučili usporediti novi poštenu pristup s radikalnom kirurgijom, zagovaratelji poštene kirurgije naišli su na veliki otpor. Neki su liječnici čvrsto vjerovali u jedan ili u drugi pristup, a među bolesnicama također je bilo onih koje su zagovarale jedno

ili drugo. Zbog toga se nepotrebno odgađalo prikupljanje ključnih dokaza o dobrim i lošim stranama predloženog novog oblika liječenja, u usporedbi sa starim.

Unatoč svim teškoćama, naposljetku su kiruršku ekstravaganciju počeli propitivati svi, kako kirurzi koji nisu htjeli više izvoditi postupak upitne koristi za njihove bolesnice, tako i žene koje nisu htjele pristati na kirurško sakaćenje.

Sredinom 1950-ih američki kirurg George Crile javno je izrazio svoje sumnje u pristup „više je bolje“. Uvjeren da ne postoji drukčija taktika kojom bi potaknuo liječnike na kritičko razmišljanje, Crile im se obratio u članku objavljenom u popularnom časopisu *Life*.¹ Očito ih je pogodio u živac jer se rasprava unutar medicinske struke tako prebacila iz zatvorenih akademskih krugova na svjetlo javnosti. Tada je drugi američki kirurg, Bernard Fisher, u suradnji s drugim stručnjacima, osmislio niz rigoroznih pokusa za istraživanje biologije karcinoma. Njihovi su rezultati pokazali da se stanice karcinoma doista mogu naveliko širiti krvotokom, čak i prije nego se otkrije primarni karcinom. Stoga agresivna kirurgija nema baš mnogo smisla ako je karcinom već prisutan svuda u tijelu.

Dok je Crile koristio svoje kliničko rasuđivanje za popularizaciju i primjenu manje radikalnih lokalnih terapija, Fisher i sve veća skupina istraživača surađivali su na mnogo formalniji i rigorozniji način. Cilj im je bio dokazati ili odbaciti vrijednost radikalne kirurgije pomoću najpoznatije nepristrane (objektivne) metode – randomiziranih kontroliranih istraživanja (pogledajte 6. poglavlje). Smatrali su da bi izrada takvih studija mogla uvjeriti medicinsku zajednicu i opću javnost u ispravnost jednog ili drugog postupka. Bez ikakvog ustručavanja Fisher je 1971. godine izjavio da kirurzi imaju etičku i moralnu odgovornost provjeriti svoje teorije provođenjem takvih istraživanja. Uglavnom, dvadesetogodišnje praćenje Fisherovih istraživanja, u kojima se bilježio rizik od ranog umiranja, pokazalo je da radikalna mastektomija nema nikakve prednosti u usporedbi s poštenom operacijom dojke koja je popraćena radioterapijom.²

Randomizirana su istraživanja (pogledajte 6. poglavlje) terapija za karcinom dojke proveli i znanstvenici u drugim zemljama, uspoređujući pošteno liječenje dojke s radikalnom mastektomijom, primjerice Hedley Atkins i suradnici u Velikoj Britaniji ranih 1960-ih i kasnije Veronesi i suradnici u Italiji. I njihova su istraživanja potvrdila Fisherove rezultate – nema dokaza da radikalna mastektomija omogućuje dulje preživljavanje, čak

ni nakon dvadeset godina praćenja.³ Ostala su randomizirana istraživanja provedena u Švedskoj i Italiji, kao i u Velikoj Britaniji i SAD-u, kako bi se usporedili mnogi drugi oblici liječenja – primjerice, terapija zračenjem nakon operacije uspoređena je sa samom operacijom, a kratkotrajna kemoterapija s dugoročnom.

Rezultati tih ranih istraživanja i detaljnih laboratorijskih pokusa podupirali su teoriju po kojoj je karcinom dojke doista sustavna bolest te da se stanice karcinoma šire krvotokom prije nego što se kvržica u dojci može otkriti.⁴ Zahvaljujući sve većem broju prikupljenih dokaza, sve se više i više liječnika širom svijeta uvjerilo da radikalna kirurgija čini više štete nego koristi. A u posljednjim desetljećima 20. stoljeća počeli su se mijenjati i stavovi pacijentica i javnosti. Predvođeni djelovanjem pacijentica aktivistica, kao što je Rose Kushner (pogledajte 11. poglavlje) u SAD-u i drugdje, informiranije udruge pacijenata udružile su se širom svijeta da bi se suprotstavile kirurškom pristupu „više je bolje“ i medicinskom patroniziranju koje je često pratilo taj pristup.

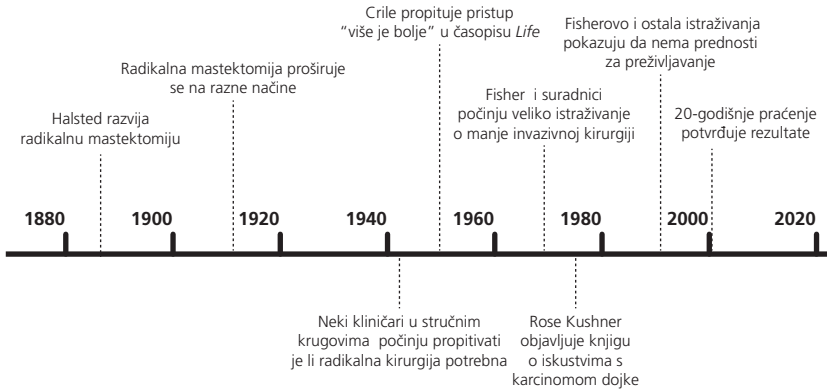
Brojne takve aktivnosti udruga pacijenata i zdravstvenih djelatnika gotovo su svugdje uspješno osporile kirurška pretjerivanja iz prošlosti. Nevjerojatno je, međutim, da se još uvijek može naići na prikaze o provođenju nepotrebnih kirurških zahvata na dojci koji unakazuju žene – primjerice, 2003. godine u Japanu je napravljeno više od 150 radikalnih operacija dojke.⁵

RANDOMIZACIJA ILI NASUMIČNO RAZVRSTAVANJE – JEDNOSTAVNO OBJAŠNJENJE

„Randomizacija – nasumično razvrstavanje u skupine – provodi se radi umanjivanja pristranosti i osigurava da su bolesnici u svakoj terapijskoj skupini što sličniji prema svim poznatim i nepoznatim čimbenicima. Tako se osigurava da su moguće razlike nađene među skupinama u ishodima koji nas zanimaju posljedica razlika u terapijskom učinku, a ne posljedica razlike među bolesnicima koji primaju to liječenje.

Postupak randomizacije uklanja mogućnost da kliničar namjerno ili nenamjerno dodijeli jedan oblik liječenja određenom tipu bolesnika, a drugi tip liječenja drugom tipu bolesnika, ili da određena vrsta bolesnika odabere jedno liječenje, a druga vrsta bolesnika odabere drugo.“

Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for Clinical Trials, 1995.



Osporavanje pristupa „više je bolje“ u kirurgiji karcinoma dojke.

Do 1985. godine broj istraživanja o karcinomu dojke i svim vrstama njegova liječenja toliko se povećao da je postalo vrlo teško redovito pratiti rezultate. Da bi riješili taj problem, Richard Peto i njegovi suradnici u Oxfordu su na jednom mjestu prikupili rezultate svih istraživanja u prvom od serije sustavnih preglednih članaka (pogledajte 8. poglavlje) sa svim informacijama o svim ženama koje su sudjelovale u mnogim studijama.⁶ Sustavni pregledni članci o terapijama za karcinom dojke danas se redovito obnavljaju i objavljuju.^{7,8}

PRESAĐIVANJE KOŠTANE SRŽI

Poraz radikalne kirurgije, međutim, nije značio i poraz mentalnog sklopa „više je bolje“ – daleko od toga. Tijekom posljednjih dvaju desetljeća 20. stoljeća razvijen je novi terapijski pristup koji je uključivao liječenje visokom dozom kemoterapije, nakon čega je slijedilo presađivanje koštane srži, odnosno „spašavanje matičnim stanicama“. Članak objavljen 1999. godine u *New York Timesu* sažeo je razloge za takav pristup:

„Liječnici uzmu dio koštane srži ili crvenih krvnih stanica bolesnika i nakon toga daju mu goleme količine toksičnih lijekova u količinama koje uništavaju koštanu srž. Pritom se liječnici nadaju da će visoke doze lijekova ukloniti karcinom i da će se sačuvana koštana srž, kada se vrati u tijelo, oporaviti dovoljno brzo da bolesnik ne umre od infekcije. Druga inačica tog postupka, u kojoj se koristi donirana koštana srž, odavno se koristi kao vrlo učinkovita terapija za rak krvi, ali samo zbog toga što su zloćudne stanice bile u koštanoj srži koja se zamjenjuje. Primjena toga pristupa u

liječenju karcinoma dojke uključivala je potpuno drukčije – i neprovjereno – razmišljanje.⁴⁹

Tisuće očajnih žena počele su pritiskati liječnike i bolnice da im se omogući taj oblik vrlo neugodnog liječenja, osobito u SAD-u, iako je bilo poznato da pet od sto pacijentica umire zbog samog postupka. Potrošeno je na tisuće dolara, a značajne iznose potrošili su i bolesnici iz svojeg džepa. Na kraju su nekim bolesnicima trošak nadoknadile osiguravajuće kuće koje su popustile pod pritiskom, unatoč manjku dokaza o učinkovitosti terapije. Mnoge bolnice i klinike obogatile su se na taj način. Jedna bolnička korporacija zaradila je 1998. godine čak 128 milijuna američkih dolara, uglavnom u svojim centrima za liječenje karcinoma, nudeći presađivanje koštane srži. Za američke liječnike bio je to bogat izvor zarade i prestiža, a postao je i plodno tlo za stvaranje publikacija. Ustrajni zahtjevi pacijentica doveli su do promjena na tržištu. Privatne američke bolnice počele su se žestoko natjecati u pružanju tog oblika liječenja pa su se čak objavljivali oglasi sa snižavanjem cijena. Štoviše, 1990-ih su i američki akademski medicinski centri koji su uključivali bolesnice u klinička istraživanja počeli nuditi presađivanje koštane srži kao oblik liječenja tumora. Tako su ti upitni programi postali „zlatna koka“ za onkološke ustanove.

Neograničen pristup neprovjerenim terapijama imao je još jedan nedostatak: nije bilo moguće naći dovoljno bolesnica koje su se htjele uključiti u istraživanja koja su uspoređivala taj oblik liječenja sa standardnim terapijama. Stoga je dobivanje pouzdanih odgovora potrajalo mnogo više nego li se očekivalo.

Unatoč teškoćama u prikupljanju nepristranih dokaza i takvim pritiscima, neka su klinička istraživanja provedena, a drugi su dokazi kritički procijenjeni. Već je 2004. godine sustavni pregled dotad objavljenih rezultata pokazao da nema nikakva uvjerljivog dokaza o koristi presađivanja koštane srži nakon visoke doze kemoterapije u usporedbi sa samom konvencionalnom kemoterapijom u uobičajenom liječenju karcinoma dojke.^{10, 11}

BORBA ZA OBJEKTIVNE DOKAZE

Znanstvenici su očekivali da će im trebati oko tri godine da uključe oko tisuću žena u dvije studije. Umjesto toga, trebalo im je sedam godina... To nije tako iznenađujuće... Bolesnici uključeni u klinička istraživanja moraju potpisati informirani pristanak u kojem se jasno navodi njihova nepovoljna prognoza, kao i to da nema dokaza da je presađivanje koštane srži bolje od bilo koje druge standardne terapije. Da biste se uključili u istraživanje, morate se suočiti s tom zbiljom, što nikada nije lako. Ali ako bolesnica ne dobiva presađak koštane srži u okviru istraživanja koje ima kontrolnu skupinu bolesnika (randomizirano istraživanje), onda joj zaneseni liječnici mogu reći da bi joj presađivanje moglo spasiti život. Iako bolesnici imaju pravo znati istinu, razumljivo je da ne žele ići k liječniku koji će im oduzeti nadu.

Prilagođeno iz Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report*, 2. listopada 1999.

USUDITE SE POMISLITI DA BISTE MOGLI UČINITI MANJE

Dakle, više nije nužno uvijek i bolje – ova je poruka i dalje vrlo važna. Danas se žene s metastatskim (proširenim) karcinomom dojke poprilično zanose lijekovima kao što je Herceptin (pogledajte ovo i 1. poglavlje). Međutim, Herceptin tim bolesnicama u najboljem slučaju nudi malu vjerojatnost duljeg života – vrijeme koje se ponekad mjeri samo u danima ili tjednima – na račun ozbiljnih nuspojava, ili ponekad čak i smrti prouzročene samim liječenjem.^{12, 13}

Ta sklonost prekomjernom liječenju vidljiva je i na drugom kraju spektra karcinoma dojke. Primjerice, pretjerani i često nepotrebni oblici liječenja primjenjuju se u žena s prekanceroznim stanjima, kao što je duktalni karcinom *in situ*, koji se može otkriti probirom žena (pogledajte 4. poglavlje), a čak i ako se ne liječi, možda nikad u životu neće ženi izazvati problem. U međuvremenu se počela propitivati i rutinska praksa uklanjanja limfnih čvorova u pazušnoj jami, koja povećava rizik od nastanka neugodnih komplikacija koje pogađaju ruku, kao što je limfedem – otekline zbog nakupljanja tekućine u tkivu (pogledajte 5. poglavlje), jer se čini da taj zahvat, pridodan drugim oblicima liječenja, ne poboljšava vjerojatnost preživljavanja.¹⁴

KLJUČNA PORUKA

- Intenzivnije liječenje nije nužno učinkovitije, a ponekad može napraviti više štete nego koristi.

4. RANIJE – NE NUŽNO I BOLJE

U prvim trima poglavljima prikazali smo kako neodgovarajuće provjereni postupci liječenja mogu prouzročiti ozbiljne posljedice. Ovdje želimo usmjeriti pozornost na probir (engl. *screening*) naoko zdravih ljudi kojim se pokušavaju otkriti rani znakovi neke bolesti. Probir zvuči posve razumno – postoji li bolji način za sprječavanje ozbiljnih posljedica bolesti i pritom ostati zdrav? I dok probir može biti koristan za neka stanja, ponekad može istodobno biti i štetan i koristan.

U ovom poglavlju spomenut ćemo primjere različitih bolesti kako bismo pokazali da ranija dijagnoza može biti korisna – ali ne uvijek; zašto mnogi oblici probira nisu uopće korisni ili su upitne koristi i kako se dobre strane probira pretjerano naglašavaju, a potencijalne štete umanjuju ili zanemaruju.

OD ZDRAVE OSOBE DO BOLESNIKA

Nekim će ljudima na probiru biti pronađen „pozitivan“ rezultat, što će ih zapravo pretvoriti u bolesnike – a to je transformacija koja se ne smije napraviti olako. „Ako bolesnik traži pomoć od liječnika, liječnik će učiniti najbolje što može. On nije odgovoran za manjkavosti medicinskog znanja. Ako, međutim, liječnik odluči započeti probir, naći će se u potpuno drukčijoj situaciji. Liječnik bi, po našem mišljenju, trebao imati uvjerljive dokaze da probir može promijeniti prirodni tijek bolesti značajnom udjelom testiranih osoba.“

Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *British Medical Bulletin* 1971;27:3-8.

Probir zdravih ljudi nikada se ne bi smio nepromišljeno provoditi jer ima niz ozbiljnih nedostataka zbog kojih moramo biti oprezni. Probir je medicinska intervencija. Ne samo to već je i sam poziv za probir nekakva intervencija. Čak i kada netko odbije sudjelovati u probiru, može stalno sumnjati je li donio „pravu“ odluku – to je jednostavno u ljudskoj prirodi. Sasvim je nešto drugo kada vam se probir uopće *ne* ponudi.

U najboljem slučaju, probir bi se trebao ponuditi samo zdravim ljudima koje se želi razuvjeriti ili liječiti ako postoje čvrsti dokazi da će: a) to učiniti više koristi nego štete po prihvatljivoj cijeni i b) da se nudi u okviru kvalitetnog i pomno osmišljenog programa (pogledajte niže).¹

Probir je mnogo više od jednokratne pretrage. Ljudima koji se pozivaju na uključivanje u probir treba dati dovoljnu količinu nepristranih i relevantnih informacija tako da mogu odlučiti hoće li prihvatiti ponudu ili ne, odnosno moraju znati zašto se u to upuštaju (pogledajte niže).²

Jedan od načina na koji se može razmišljati o probiru jest sljedeći: probir = pretraga + učinkovita strategija liječenja.

LEKCIJE IZ PROBIRA NEUROBLASTOMA

Neuroblastom je rijedak oblik karcinoma koji se uglavnom pojavljuje u djece, a iskustvo s probirom za neuroblastom poučno je iz više razloga. Neuroblastom pogađa živčane stanice u različitim dijelovima tijela. Stopa preživljavanja pogođene djece ovisi o čimbenicima kao što su dio tijela koji je zahvaćen, stupanj proširenosti karcinoma u vrijeme dijagnoze i dob djeteta. Ukupno, petogodišnja stopa preživljavanja u dobi od jedne do četiri godine u vrijeme dijagnoze jest oko 55%.³ Neuroblastom ima jednu neobičnu osobinu. Naime, radi se o jednom od nekoliko tipova karcinoma koji ponekad potpuno nestaju bez liječenja – fenomen koji se naziva spontana regresija.⁴

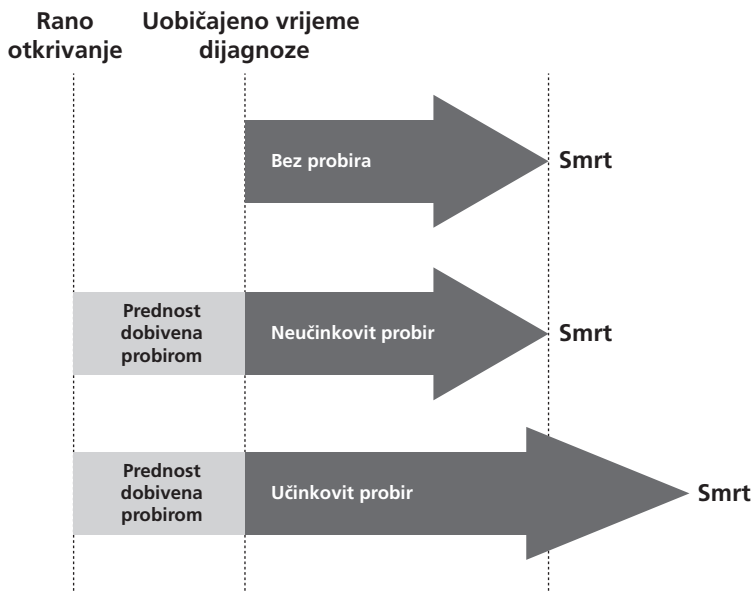
Četiri su razloga zašto je neuroblastom bio zanimljiva meta za probir: (1.) djeca kojoj se dijagnoza postavi prije prve godine imaju bolju prognozu nego ako se dijagnoza postavi kasnije; (2.) djeca s uznapredovalom bolesti imaju mnogo nepovoljniju prognozu nego djeca u ranijoj fazi bolesti; (3.) postoji jednostavna i jeftina metoda probira pomoću filter-papira koji se nanese na mokre pelene i koji mjeri koncentracije metabolita u mokraći i (4.) test otkriva devetero od desetero djece s neuroblastomom.⁵

Masovni probir dojenčadi za otkrivanje neuroblastoma u dobi od šest mjeseci prvi je put uveden u Japanu 1985. godine bez nepristranih (objektivnih) dokaza kliničkih istraživanja da je takav probir koristan. Tijekom prvih triju godina nacionalnog probira dijagnoza je postavljena u 337 djece, od kojih je 97% bilo živo 1990. godine, nakon liječenja. Međutim, dvadeset godina kasnije nije bilo dokaza da je probir neuroblastoma smanjio broj djece koja umiru od tog karcinoma. Kako je to moguće?

Kada su pomno pregledani dokazi temeljem kojih je probir uveden i zagovaran u Japanu, otkrilo se da imaju ozbiljne pogreške – ali koje se lako mogu objasniti. Impresivna brojka od 97% preživjele djece ilustrira učinak nečega što se tehnički zove „izobličenje zbog vremena trajanja“ (engl. *length-time bias*) – što znači da probir najbolje prepoznaje stanja koja se sporo razvijaju (u ovom slučaju tumore koji sporo rastu). Naprotiv, za tumore koji brzo rastu manja je vjerojatnost da će biti prepoznati tijekom probira, ali će zato prouzročiti kliničke znakove u dojenčeta – primjerice oteklinu trbuha – zbog čega će djeca brzo biti odvedena k liječniku. Ti brzorastući tumori potencijalno su mnogo ozbiljniji nego spororastući. Naime, spororastući neuroblastomi obično imaju dobar ishod, uključujući i mogućnost spontane regresije.⁶

Stoga bi većina od 337 slučajeva dijagnosticiranih probirom vjerojatno ionako imala dobar ishod, a probirom se ne bi uključila dojenčad s najgorim mogućim ishodima. I, naravno, probir bi otkrio neke neuroblastome koji bi prirodno nestali. Bez probira nitko nikada ne bi znao da su ti tumori postojali, a probirom to pretjerano dijagnosticiranje od pogođene dojenčadi stvara bolesnike koji se nakon toga izlažu nepotrebnim štetnim učincima liječenja.

Osim toga, ohrabrujući rezultati malih studija koji su potakli uvođenje nacionalnog probira u Japanu najprije su se analizirali tako da se promatrala duljina preživljavanja od datuma dijagnoze neuroblastoma, a ne duljina preživljavanja od datuma rođenja. To je važno zato što ranije dijagnosticiranje bolesti ne znači nužno da će bolesnici živjeti dulje, nego jednostavno dulje žive s „etiketom“ bolesti. Odnosno, preživljavanje ispada dulje jer je mjerenje duljine bolesti počelo ranije. To je primjer druge vrste pristranosti, odnosno sustavne pogreške poznate pod nazivom „izobličenje zbog vremena početka praćenja“ (engl. *lead-time bias*) – a može se izbjeći analiziranjem rezultata prema datumu rođenja umjesto prema dobi u vrijeme dijagnoze.



Živjeti duže uz dijagnozu bolesti.

Naprotiv, kada su dobiveni nepristrani dokazi kliničkih istraživanja provedenih u Kanadi i Njemačkoj, u koja su bila uključena ukupno oko tri milijuna djece, istraživači nisu mogli otkriti nikakve koristi od probira, ali su uočene očite štete probira, uključujući neopravdane kirurške zahvate i kemoterapiju, koji mogu imati neželjene učinke.⁷ Zbog tih je dokaza u Japanu 2004. godine obustavljen probir za neuroblastom.

U međuvremenu je dojenčad u New South Walesu u Australiji uglavnom bila pošteđena probira za neuroblastom koji je bio planiran u 1980-ima nakon objavljivanja ohrabrujućih rezultata ranih studija iz Japana. Međutim, japanski su rezultati, kako je već prethodno spomenuto, pokazivali duže preživljavanje od datuma dijagnoze za dojenčad iz probira, dok preživljavanje od datuma rođenja nije bilo analizirano. Stoga je australski specijalist uzeo stvar u svoje ruke i ponovno analizirao japanske rezultate, ali od datuma rođenja dojenčadi, a ne od datuma dijagnoze – a ta analiza nije pokazala da postoji razlika u stopama preživljavanja između dojenčadi iz probira i one izvan probira. To je uvjerilo nadležne u New South Walesu da odustanu od programa probira i tako poštede djecu nepotrebnih štetnih učinaka, a zdravstvo nepotrebnih troškova.

NEMOJTE MISLITI DA SE RANO OTKRIVANJE NUŽNO ISPLATI

„Probir za neuroblastom pokazuje da je lako upasti u zamku pretpostavke da se probir isplati ako se bolest može rano otkriti... Dva istraživanja pokazuju da je probir za neuroblastom bio ne samo beskoristan nego je i doveo do pretjeranog dijagnosticiranja i vjerojatno prepoznavanja tumora koji bi se spontano povukli. Oba istraživanja navode da su djeca uključena u probir doživjela teške komplikacije zbog liječenja... Nadajmo se da je nešto naučeno iz ove lekcije i da će se primijeniti sljedeći put kada se bude htio uvesti neki drugi program probira – primjerice probir za karcinom prostate.“

Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.

PROCJENA KORISTI I ŠTETE

Postoji mnogo primjera korisnog probira. Primjerice, najkorišteniji probir koji se radi u odraslih uključuje provjeru rizičnih čimbenika za srčane bolesti i moždani udar, što se rutinski provodi u primarnoj praksi. Postoje uvjerljivi dokazi da visok krvni tlak, visok kolesterol u krvi i pušenje cigareta povećavaju rizik od tih bolesti te da prepoznavanje, savjetovanje i liječenje osoba s tim čimbenicima rizika može spriječiti srčane i moždane udare.

PROBIR ZA FENILKETONURIJU: NESUMNJIVO KORISTAN

Novorođenoj djeci rutinski se radi probir za nasljednu bolest zvanu fenilketonurija. Djeca oboljela od fenilketonurije ne mogu razgraditi fenilalanin, aminokiselinu koja je prisutna u svakodnevnoj hrani kao što su mlijeko, meso, riba i jaja. Ako se bolest ne liječi, fenilalanin se nakuplja u krvi i izaziva ozbiljna i nepovratna oštećenja mozga. Testiranje na fenilketonuriju uključuje uzimanje nekoliko kapljica krvi iz djetetove pete koja se analizira u laboratoriju. Kada je taj „test petne krvi“ pozitivan, dijagnoza se potvrđuje daljnjim pretragama, a djeca se hrane posebnom hranom kako bi im se omogućio normalan razvoj.

PROBIR ZA ANEURIZMU TRBUŠNE AORTE: NUŽAN JE OPREZ

Na drugom kraju dobnog spektra, u starijih ljudi, mogao bi biti koristan probir za aneurizmu trbušne aorte. Aorta je najveća arterija ljudskog tijela koja izlazi iz srca i prolazi kroz prsni koš i trbuh. U nekih ljudi stijenka trbušnog dijela aorte oslabi tijekom starenja i krvna se žila počinje širiti – to proširenje naziva se aneurizma. Ona malokad izaziva ikakve simptome, a najčešća je u muškaraca u dobi od 65 godina i starijih. Velike aneurizme mogu na kraju puknuti i krvariti bez ikakvog upozorenja, pri čemu često uzrokuju smrt.⁸

Dokazi o učestalosti aneurizmi u starijih muškaraca mogu se koristiti kao osnova za uvođenje programa probira. U Velikoj Britaniji, primjerice, muškarcima (ali ne i ženama) nudi se probir ultrazvukom kada navršše 65 godina. Pretraga može otkriti velike aneurizme i te muškarce specijalist može pregledati i liječiti, obično operacijom. Muškarci s manjim aneurizmama prate se daljnjim snimanjima, a oni u kojih aorta nije proširena ne pozivaju se na nove pretrage. Pritom je kvaliteta probira i kirurškog zahvata iznimno važna. Naime, kirurško liječenje aneurizme velik je zahvat i ako su stope komplikacija te operacije velike, onda će se većem broju muškaraca prije naštetiti nego pomoći.

PROBIR ZA KARCINOM DOJKE: DOBRO UHODAN, ALI I DALJE SPORAN

Budući da je rutinski probir pomoću mamografije dobro uhodan u brojnim zemljama, moglo bi se pomisliti da je mamografski probir utemeljen na čvrstim dokazima prema kojima koristi od probira nadmašuju moguće rizike. Jedan je američki stručnjak za javno zdravstvo 2010. godine primijetio: „Nijedan test probira nije bolje istražen od mamografije. U posljednjih pedeset godina više od 600 000 žena sudjelovalo je u deset randomiziranih istraživanja od kojih je svako uključivalo otprilike deset godina praćenja“. Međutim, nastavio je: „Imajući u vidu taj golemi trud istraživača, ironično je da probir pomoću mamografije ostaje i dalje jedno od najspornijih pitanja u medicinskoj zajednici.“⁹

Zašto je probir mamografijom toliko sporan? Osnovni je razlog to što ga kao nešto korisno ženama „prodaju“ oni koji pružaju probir i udruge pacijenata. Informacije koje se daju ženama u pozivu na probir naglašavaju prednosti, a ne obaziru se previše na nedostatke, ograničenja i posljedice ovog postupka.¹⁰ Ipak, mamografijom se ne postavlja samo rana dijagnoza nego se, kao i za karcinom prostate (pogledajte niže), dijagnosticiraju

karcinomi koji se tijekom života pacijentice nikada ne bi klinički očitovali. Osim toga, ne mogu se izbjeći ni lažno pozitivni rezultati.

Najpouzdaniji rezultati o učinkovitosti neke intervencije dobivaju se sustavnim analiziranjem rezultata kliničkih istraživanja u kojima su žene nasumično (randomizirano) razvrstane u probir ili u skupinu bez probira. Rezultati su vrlo zanimljivi. Pokazuju sljedeće: ako se 2 000 žena redovito uključuje u probir tijekom deset godina, za jednu će probir biti koristan jer neće umrijeti od karcinoma dojke. No, u isto će vrijeme deset zdravih žena zbog probira postati „bolesnicama s karcinomom“ i nepotrebno će se liječiti. Mamografija u tih žena zapravo otkriva lezije koje rastu toliko sporo (ili uopće ne rastu) da se nikada ne bi razvile u pravi karcinom. Tim će se zdravim ženama ukloniti dio dojke, ili čak i cijela dojka, i često će primati radioterapiju, a ponekad i kemoterapiju.¹¹

Štoviše, od 2 000 žena u probiru, u 200 žena različite benigne promjene izazvat će lažnu uzbunu, a psihološki stres kroz koji žena prolazi dok čeka da se otkrije radi li se o karcinomu, pa čak i nakon toga, može biti vrlo ozbiljan. Mamografija se često nameće ženi zajedno sa savjetom za samopregled dojke ili povećane svijesti o dojkama, a za obje te metode dokazano je da čine više štete nego koristi.¹²

Britanski javnozdravstveni stručnjak navodi da je potencijalna individualna korist mamografije vrlo malena. Primijetio je sljedeće: „...ovo nije posve jasno. Dijelom je to zbog obmane organizatora mamografskih usluga koji pretpostavljaju da je nužno naglašavati pozitivne strane mamografije kako bi se osigurao odaziv velikog broja žena na probir.“ Analizirajući dokaze koji su nam bili na raspolaganju 2010. godine, komentirao je: „Mamografija doista spašava živote, osobito među starijim ženama, ali ima i negativne posljedice.“ A negativne strane mamografije koje spominje pretjerano su dijagnosticiranje i lažno pozitivne dijagnoze. Naglašava da je nužno napraviti potpunu analizu svih pojedinačnih rezultata iz nedavnih istraživanja probira, i to posve objektivno.¹³

Dok se čeka takva nepristrana procjena, žene se i dalje pozivaju na mamografsko snimanje. Pritom bi im barem trebalo dati uravnotežene informacije koje će im pomoći da odluče (zajedno sa svojom obitelji i svojim liječnikom ako žele) hoće li se odazvati probiru – ili neće.

PROBIR ZA KARCINOM PROSTATE: OČITO ŠTETAN, A NISMO SIGURNI JE LI KORISTAN

Karcinom prostate drugi je najčešći oblik karcinoma u muškaraca širom svijeta¹⁴ i općenito obuhvaća dva tipa bolesti. Neki muškarci imaju agresivan oblik bolesti; taj se opasni karcinom brzo širi i stopa smrtnosti jest visoka. Međutim, mnogi muškarci imaju spororastući karcinom koji nikada ne bi napredovao toliko da tijekom života ugrozi zdravlje. Bilo bi idealno kada bi test probira mogao otkriti samo opasne karcinome – u nadi da će ih se moći liječiti – a ne one koji su spororastući. Razlog je jednostavan – bilo kakva vrsta liječenja karcinoma prostate povezana je s rizikom od ozbiljnih nuspojava, kao što su inkontinencija (nemogućnost kontroliranja mokrenja) i impotencija (nemogućnost postizanja erekcije), što je vrlo visoka cijena ako karcinom sam po sebi uopće ne bi stvorio probleme.¹⁵

Koncentracija tvari koja se naziva prostatični specifični antigen (PSA) povišena je u krvi većine muškaraca s karcinomom prostate. Međutim, ne postoji jasna granica koncentracije PSA koja razlikuje muškarce koji imaju karcinom i one koji ga nemaju,¹⁶ a čak jedan od pet muškaraca s klinički značajnim karcinomom može imati normalnu razinu PSA. Štoviše, unatoč

PRETJERANO DIJAGNOSTICIRANJE KARCINOMA PROSTATE

„Karcinom prostate školski je primjer pretjeranog dijagnosticiranja. To *ne* znači da ne postoje muškarci kojima je život spašen zbog ranije postavljene dijagnoze karcinoma prostate. Ali... još uvijek ne možemo unaprijed znati *kojim* muškarcima će probir koristiti, a koji će se zbog probira i postavljene dijagnoze nepotrebno liječiti – često s ozbiljnim neželjenim posljedicama. Osnovni je problem što probirom i testiranjem za karcinom prostate, koliko god to čudno zvučalo, otkrivamo veliki broj karcinoma od kojih mnogi nikada ne bi ugrozili život muškaraca. U prošlosti, ti muškarci nikada ne bi znali da imaju karcinom prostate i umrli bi od nečeg drugog, umrli bi *sa* svojim karcinomom prostate, a ne *zbog* karcinoma. Otkrivajući sve te spororastuće karcinome prostate, muškarcima dijagnosticiramo više karcinoma prostate nego ikada. Stoga se i govori o „pretjeranom dijagnosticiranju“. To je temeljna dilema s kojom se suočava svaki muškarac koji razmišlja o testiranju.“

Chapman S, Barratt A, Stockler M. *Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010: str. 25

svojem imenu, PSA je sve samo ne „specifičan“ – primjerice, dobroćudni tumori prostate, infekcije pa čak i neki lijekovi protiv bolova koji se mogu kupiti bez recepta mogu izazvati povećanje koncentracije PSA. Stoga je već na temelju ovih informacija čovjeku jasno da mjerenje PSA kao test probira ima ozbiljna ograničenja.

Ipak, rutinsko testiranje na PSA među zdravim muškarcima kao metodu probira za karcinom prostate uporno zagovaraju i zdravstveni djelatnici i udruge pacijenata, a isto tako i tvrtke koje test prodaju, zbog čega se testiranje na PSA naveliko provodi u mnogim zemljama. Lobi za probir pomoću PSA osobito je glasan u SAD-u, gdje je procijenjeno da se svake godine testira 30 milijuna muškaraca jer vjeruju da je to razumna odluka. Stoga je logično zapitati se kakvi dokazi postoje za tvrdnje da ranije otkrivanje karcinoma prostate pomoću PSA probira poboljšava ishod bolesti u muškaraca i što se zna o negativnim posljedicama tog testiranja?

MIŠLJENJE ČOVJEKA KOJI JE OTKRIO PROSTATIČNI SPECIFIČNI ANTIGEN (PSA)

„Popularnost testa prouzročila je iznimno skupu javnozdravstvenu katastrofu. To je problem kojeg sam bolno svjestan – ja sam, naime, 1970. godine otkrio antigen PSA...“

Amerikanci troše enormne svote novca za testiranje na karcinom prostate. Godišnja cijena PSA probira najmanje je 3 milijarde američkih dolara, od čega veliki dio pokrivaju državni zdravstveni fondovi.

Karcinom prostate možda dobiva mnogo prostora u medijima, ali razmislite o brojkama: Amerikanac ima 16-postotnu vjerojatnost da će mu tijekom života biti dijagnosticiran karcinom prostate, ali samo 3-postotnu vjerojatnost da će od njega umrijeti. Razlog tomu jest spori rast većine karcinoma prostate. Drugim riječima, ako je muškarac dovoljno sretan da doživi starost, veća je vjerojatnost da će umrijeti s karcinomom prostate nego zbog njega.

Čak i tada test nije učinkovitiji od bacanja novčića. Kao što pokušavam pojasniti već niz godina, PSA probir ne može otkriti karcinom prostate i, što je još važnije, ne može razlikovati dva tipa karcinoma prostate – onaj koji će vas ubiti i onaj koji neće.“

Ablin RJ. The great prostate mistake. *New York Times*, 10. ožujka 2010.

Danas su nam dostupni visokokvalitetni dokazi o koristima i štetama PSA probira. Rezultati svih relevantnih istraživanja sustavno su pregledani 2010. godine. Analiza je pokazala da, iako PSA probir povećava vjerojatnost postavljanja dijagnoze karcinoma prostate (kao što se moglo i očekivati), nema dokaza o utjecaju probira na stopu smrtnosti od karcinoma, niti na stopu ukupne smrtnosti.¹⁷

Može li se stoga reći da se činjenice okreću protiv PSA probira? Richard Ablin, čovjek koji je otkrio antigen PSA, smatra da PSA probir treba zaboraviti, i to govori već godinama. Ablin je 2010. godine izjavio: „Nikada nisam sanjao da će moje otkriće, staro četrdeset godina, dovesti do takve javnozdravstvene katastrofe radi profita. Medicinska se zajednica mora suočiti s realnošću i zaustaviti neprimjereno korištenje PSA probira. Takav čin uštedio bi milijarde dolara i poštedio milijune muškaraca nepotrebnih, iscrpljujućih terapija.“ U najmanju ruku, svaki bi muškarac prije testiranja na PSA trebao dobiti informacije o ograničenjima testa i potencijalnim štetnim posljedicama. Kao što navodi jedna skupina stručnjaka: „muškarcima bi trebalo kazati da im test ne može reći imaju li karcinom koji ih životno ugrožava, ali da rezultati testa mogu dovesti do niza dodatnih pretraga i terapija koje bi bilo bolje izbjeći.“¹⁸

PROBIR ZA KARCINOM PLUĆA: RANO, ALI NE DOVOLJNO RANO?

Probir može otkriti bolest ranije, ali to nije uvijek dovoljno rano da bi išta značilo (pogledajte sliku).

Neki karcinomi, primjerice karcinom pluća, prošire se tijelom prije nego bolesnik razvije ikakve simptome i prije nego ikakav test može otkriti postojanje karcinoma. Pokušaji da se otkrije karcinom pluća rendgenskim snimanjem pluća ilustriraju taj problem (pogledajte stadij B na slici).

Nekoliko velikih istraživanja provedenih 1970-ih među kroničnim pušačima pokazalo je da čak i kada se karcinom otkrije ranije, nema dokaza da to vodi smanjenju broja smrti od karcinoma. Karcinomi pluća koji se vide na rendgenskoj slici već su se proširili izvan pluća. Ti bolesnici dulje su živjeli s dijagnozom karcinoma pluća i ranije su se počeli liječiti, ali nije bilo dokaza da je to imalo ikakav utjecaj na njihovo očekivano trajanje života.

Veliko randomizirano istraživanje koje je uključilo 53 000 trenutnih i bivših kroničnih pušača nedavno je usporedilo probir pomoću rendgenske snimke prsnog koša s probirom pomoću posebne vrste kompjutorizirane

UVJERAVANJE LJUDI DA SE UKLJUČE U PROBIR

„Ljude je lako nagovoriti na probir. Potakni strah tako što ćeš preuveličati rizik. Ponudi nadu tako što ćeš preuveličati korist od probira. I pritom ne spominji nikakve štetne posljedice. Osobito je lako s karcinomom – ni jedne druge dijagnoze ljudi se ne boje više od te. A svi znamo mantru: rano otkrivanje najbolja je zaštita. Posumnjaj u to i netko ti može reći da trebaš pregledati glavu.

„Ako si žena starija od 35 godina, svakako napravi mamogram, osim ako još uvijek nisi svjesna koliko je važan. Ako je tako, možda ti ne treba samo pregled dojke.“ Stari poster Američkog onkološkog društva (engl. *American Cancer Society*).

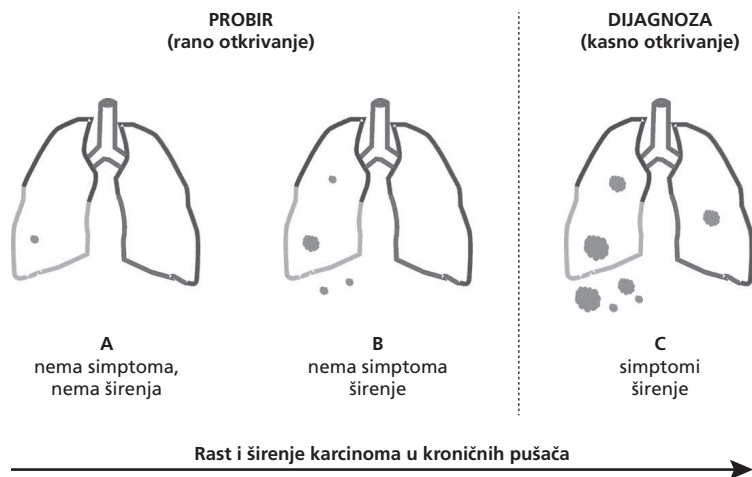
Poruke kojima se reklamira probir nalaze se svugdje. U medijima se redovito prikazuju priče slavnih osoba koje navode da im je život spašen zbog rane dijagnoze karcinoma. A nije baš uobičajeno čuti priče onih kojima je naštetilo pretjerano dijagnosticiranje i nepotrebno liječenje.

Popularni časopisi donose emotivne, ali potpuno nereprezentativne priče o mladim ženama s karcinomom dojke i njihovim strahovima od smrti i napuštanja male djece.

Medicinski centri koriste probir kao poslovnu strategiju, nudeći besplatne testove kako bi privukli bolesnike. Čak i reklame javnih službi, kao primjerice navedeni slogan Američkog onkološkog društva, puno govore sami za sebe.“

Woloshin S, Schwartz LM. Numbers needed to decide. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:1163-65.

tomografije (CT-a) koja se zove spiralni CT. Obje skupine ispitanika snimale su se triput godišnje. Spiralni CT dijagnosticirao je karcinome pluća u još ranijem stadiju nego rendgen prsnog koša, a u malom udjelu bolesnika to je bilo dovoljno rano (stadij A na slici) da im liječenje bude korisno (346 smrti od karcinoma pluća u skupini sa spiralnim CT-om nasuprot 425 smrti u skupini s rendgenom prsnog koša). Međutim, taj povoljan ishod postignut je nauštrb velikog udjela ljudi kojima je pogrešno dijagnosticiran karcinom pluća. Sve u svemu, za svakih 1 000 kroničnih pušača kojima su godišnje napravljena tri snimanja rendgenom ili CT-om tijekom osam godina praćenja troje ih je manje umrlo od karcinoma pluća. Međutim, trinaestero



Rast i širenje karcinoma pluća u teških pušača.

ih je ipak umrlo od karcinoma pluća, unatoč ranijem otkrivanju, a 233 ih je imalo lažno pozitivne rezultate zbog kojih su podvrgnuti daljnjim pretragama.¹⁹

GENETIČKI TESTOVI: PONEKAD KORISNI, ČESTO SUMNJIVI

Ne tako davno genetičko testiranje bilo je više ili manje ograničeno uglavnom na rijetke poremećaje koje uzrokuje jedan gen, primjerice Duchenneova mišićna distrofija – bolest koja počinje u djetinjstvu i dovodi do slabljenja mišića, ili Huntingtonova bolest – progresivni poremećaj živčanog sustava koji se obično počinje očitovati u srednjoj dobi. Genetički testovi primjenjuju se za postavljanje dijagnoze takvih stanja, ali isto tako da bi se napravio probir zdravih osoba čija obiteljska povijest ukazuje na veću mogućnost genske bolesti, kao i za planiranje obitelji.

Međutim, većina bolesti ne može se pripisati jednom defektnom genu. Obično razvoj bolesti ovisi o načinu na koji međusobno djeluju rizične varijante koje se nalaze na nekoliko gena i o međudjelovanju tih genskih rizičnih varijanti s čimbenicima okoliša. Bolest će nastati tek kada se dogodi „kritična“ kombinacija genetičkih rizičnih varijanti i okolišnih čimbenika.¹

Iako je dobro poznato da je za većinu bolesti vrlo teško pronaći uzrok u genima, mediji i promotori koji genetičke testove izravno reklamiraju potrošačima veličaju navodne vrline i jednostavnost profiliranja genetičkog

NE IGRAJTE POKER SA SVOJIM GENIMA

„Poduzimati nešto temeljem poznavanja jedne (ili čak i nekoliko) varijanti gena isto je kao u pokeru uložiti sav svoj novac u jedno dijeljenje nakon što ste vidjeli samo jednu kartu. Ne znate što su vam podijelili genetički čimbenici, niti kakav učinak može imati vaš okoliš. Umjesto pet karata vi ovdje imate više od 20 000 gena i više tisuća čimbenika okoliša. A učinak jednoga gena može se poništiti djelovanjem stila života, obiteljske povijesti ili prisutnosti drugih, zaštitnih gena. Mnogi od nas nose defektne gene koji nam nikada neće prouzročiti bolest.“

Sense About Science. *Making sense of testing: a guide to why scans and other health tests for well people aren't always a good idea*. London: Sense About Science 2008, str. 7. Dostupno na: www.senseaboutscience.org

rizika. Sve što trebate učiniti jest poslati uzorak sline u tvrtku koja se bavi analizom DNA, a oni će uzeti vaš novac i poslati vam profil. Međutim, vrlo je malo vjerojatno da će informacije koje dobijete biti korisne vama – ili vašem liječniku – i da će omogućiti ikakvo razumno predviđanje vašeg rizika od bolesti, a kamoli što bi se moglo poduzeti oko te bolesti, ako je uopće išta moguće. Taj pristup „uradi sam“ očito ne ispunjava kriterije korisnog testa probira (pogledajte dolje). Međutim, rezultat vas može uznemiriti, otežati donošenje odluka, a može imati i daleko šire implikacije, primjerice na članove vaše obitelji. Australški novinar koji se bavi zdravstvom napisao je: „Za sve koji su zabrinuti zbog postupne medikalizacije života, tržište za genetička testiranja sigurno je jedna od zadnjih granica gdje naoko bezopasna tehnologija dovodi do mutacije zdravih ljudi u zastrašene bolesnike, pri čemu njihovu osobnost sada definiraju višestruke genetičke predispozicije za bolest i ranu smrt.“²⁰

ŠTO SE PROBIROM ŽELI POSTIĆI I ZAŠTO SU DOKAZI VAŽNI

Dokazi koje smo dosad predstavili pokazuju da prije srljanja u probir širokih razmjera vrijedi zastati na trenutak i razmotriti ključna obilježja programa probira i podsjetiti se što se njima želi postići. Ljudi kojima se nudi probir nemaju, ili nisu primijetili, simptome ili znakove bolesti na koju se testiraju – oni nisu tražili da im medicina pomogne jer boluju od tih bolesti. Cilj probira pojedinaca ili populacija jest smanjiti rizik od smrti ili budućeg narušavanja zdravlja koje će nastupiti zbog specifične bolesti

tako da se ponudi test koji će prepoznati osobe koje bi mogle imati koristi od liječenja.^{1, 21} Cilj probira nije samo dijagnosticirati bolest ranije, jer to ne mora pomoći svakomu, a nekom može čak i naštetiti.

Osnovna mjerila za procjenu vrijednosti testova probira navedena su u izvješću Svjetske zdravstvene organizacije iz 1968. godine.²² Ti su kriteriji naknadno doručeni da bi se bolje uskladili s današnjim pružanjem zdravstvene skrbi. Ljudi koji se pozivaju na probir trebaju dobiti dovoljnu količinu uravnoteženih informacija o testu koji im se nudi – uključujući moguće rizike, posljedice i ograničenja, kao i potencijalne koristi – kako bi mogli donijeti odluku temeljenu na vlastitoj informiranosti. Ključne se poruke mogu ovako sažeti: probir nije potreban, osim ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

- Bolest za koju se obavlja probir važna je za javno zdravstvo – primjerice, jer je ozbiljna i/ili pogađa velik broj ljudi.
- Postoji prepoznatljiva rana faza bolesti.
- Postoji učinkovito i prihvatljivo liječenje za tu bolest, tako da će probir vjerojatno imati utjecaj na ishod bolesti.
- Postoji valjana i pouzdana pretraga za bolest koja je prihvatljiva ljudima kojima se nudi probir.
- Program probira kvalitetan je i cijenom prihvatljiv u sredini u kojoj se nudi.
- Informacije koje se nude ljudima nepristrane su, utemeljene na dobrim dokazima i jasno upozoravaju na moguće rizike (primjerice, pretjerano dijagnosticiranje koje vodi nepotrebnom liječenju), kao i na potencijalnu korist.
- Poziv na probir nije prisilan, odnosno, u pozivu je naglašeno da se poziv može odbiti.
- Vjerojatnost nastanka fizičkih ili psiholoških neželjenih posljedica u onih kojima se probir nudi manja je od vjerojatnosti da će probir imati korisne učinke.
- Postoje prikladne ustanove za dijagnozu i liječenje abnormalnosti koje se uoče probirom.

Navedeni kriteriji dodatno učvršćuju našu poruku s početka ovog

poglavlja: da bi svaka odluka o uvođenju programa probira trebala biti temeljena na kvalitetnim dokazima, ne samo o svojoj učinkovitosti probira nego i o mogućim negativnim posljedicama.

CIRKUS ZVAN PROBIR

Nedavno umirovljen profesor neurologije kojeg je cijelog života zanimala prevencija moždanog udara saznao je 2009. godine od susjeda da su primili letak s pozivom na probir za moždani udar i druge komplikacije srčano-žilnih bolesti. Letak koji je izdala tvrtka za probir bolesti krvnih žila pozivao ih je da dođu u lokalnu crkvu (i plate 152 funte, 230 dolara, odnosno 170 eura) za niz pretraga. Zaintrigiran – i to najmanje zbog toga što su neke činjenice navedene u letku bile pogrešne – odlučio je osobno otići na probir.

„Prvi na rasporedu bio je probir za aneurizmu aorte (proširenje glavne arterije koja vodi krv iz srca u tijelo) pomoću ultrazvuka, koji je provodila žena koja nije bila voljna uključiti se u razgovor o mogućim posljedicama ako se dijagnosticira aneurizma. Sljedeće je bilo mjerenje krvnog tlaka na gležnju i ruci „za probleme s mojom cirkulacijom“... nakon čega je uslijedio mali bonus koji nije imao veze s krvnim žilama: probir za osteoporozu mogega gležnja. Onda je bila... elektrokardiografija za otkrivanje „problema s gornjim dvjema komorama mojeg srca“... I na kraju, ultrazvuk karotide (arterije u vratu) za otkrivanje „nataloženih naslaga“. Kada sam ih pitao koje su moguće posljedice svega toga, rekli su mi da bi se mogli stvoriti krvni ugrušci i uzrokovati moždani udar. Kada sam inzistirao na mogućim vrstama liječenja koje bi mi se mogle propisati, natuknuli su da je moguće uzimati lijekove za sprječavanje zgrušavanja krvi, ali nisu spomenuli kirurgiju, sve dok ih nisam izravno pitao je li to jedna od mogućnosti liječenja, što su potvrdili. „Bi li to moglo biti rizično?“ nevino sam upitao. Odgovoreno mi je da mogući rizici ovise o detaljnom pregledu koji bi trebao napraviti moj obiteljski liječnik, s kojim trebam raspraviti eventualne abnormalnosti utvrđene testovima probira.

Sve se to odvijalo bez ikakve privatnosti (osim probira za aneurizmu aorte)... Činilo se da liječnik uopće nije nazočan, a osoblje nije pokazivalo nikakvu namjeru niti volju da se uključi u raspravu o mogućim posljedicama lažno

pozitivnih ili lažno negativnih rezultata, prognostičkom značenju pravih abnormalnosti ili rizicima i koristima od bilo kakvog liječenja.

To je bio samo probir, ništa više i ništa manje, napravljen radi profita. Rezultate sam trebao dobiti tijekom 21 radnog dana, a mojoj obiteljskoj liječnici ostalo bi da riješi sve moguće emocionalne i fizičke posljedice svih mogućih abnormalnosti, pravih ili lažnih, iako ona nije zatražila te pretrage... Cijeli taj cirkus s probirom neizbježno će izazivati strah u ranjivih ljudi, cirkus koji ne omogućuje nikakvu raspravu i koji ne preuzima ni najmanju odgovornost za posljedice bilo koje abnormalnosti koja se pronađe.“

Warlow C. The new religion: screening at your parish church. *BMJ* 2009;338:b1940

JE LI ITKO NORMALAN?

SNIMANJE CIJELOG TIJELA CT-OM

Među testovima koji se nude u privatnim klinikama jest i snimanje cijelog tijela kompjutoriziranom tomografijom (CT), kojom se pregledavaju glava, vrat, prsni koš, trbuh i zdjelica. Ta se pretraga ljudima izravno nudi, obično bez ikakva spomena obiteljskog liječnika koji vodi pojedinog pacijenta. Snimanje cijelog tijela često se zagovara kao mogućnost da se preduhitri moguća bolest, s pretpostavkom da će „normalan“ rezultat djelovati umirujuće. Ne samo da su ta snimanja skupa nego također nema nikakvih dokaza da se ovim snimanjem postiže ikakva korist za zdravlje osoba koje nemaju nikakve simptome ili znakove bolesti.

Štoviše, izloženost zračenju poprilično je velika – zračenje tijekom snimanja cijelog tijela CT-om 400 je puta veće nego tijekom rendgenskog snimanja prsnog koša. Zračenje je toliko da je 2007. godine britansko Povjerenstvo za istraživanje utjecaja zračenja na okoliš (engl. *Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment – COMARE*) preporučilo da bi „djelatnosti“ koje osobama bez simptoma nude CT probir snimanjem cijelog tijela trebale prestati s time.

Nakon konzultacija, 2010. godine britanska je Vlada najavila da namjerava uvesti stroža pravila za snimanje cijelog tijela. Isto tako, američka je Agencija za hranu i lijekove upozorila javnost da ta snimanja nemaju nikakvu dokazanu korist za zdrave ljude, uz komentar: „Mnogi ljudi ne shvaćaju da im snimanje cijelog tijela CT-om ne mora nužno omogućiti „miran san“ kojem se nadaju, ili da će im dati informacije koje će im pomoći spriječiti neki zdravstveni problem. Abnormalan nalaz, primjerice, ne mora biti ozbiljan, a normalan nalaz ne mora biti ispravan.“^{23, 24, 25}

POSTIZANJE RAVNOTEŽE

Postizanje ravnoteže između odveć revnog traganja za bolestima i neprepoznavanja onih ljudi kojima rano otkrivanje bolesti može pomoći nikada neće biti jednostavno i neizbježno će uključivati nepopularne odluke. Međutim, zdravstveni sustavi moraju štedljivo koristiti svoje resurse, ako će to koristiti cijeloj populaciji. To temeljno načelo sasvim sigurno znači da programi probira moraju ne samo biti utemeljeni na čvrstim dokazima u trenutku kada se uvode nego se također moraju kontinuirano procjenjivati kako bi se provjerilo ima li od njih koristi te se ponavljati kada se prikupe novi podaci i kada se okolnosti promijene. Nužno je ozbiljno razmotriti trebaju li programi probira biti ponuđeni velikom dijelu populacije ili ciljano samo onima koji imaju visok rizik od neke bolesti.

KLJUČNE PORUKE

- Ranija dijagnoza ne omogućuje nužno bolje ishode, ponekad čak pogoršava stvari.
- Programi probira trebaju se uvesti samo ako su utemeljeni na čvrstim dokazima o njihovim učincima.
- Ponekad je najbolji izbor uopće ne uvoditi programe probira.
- Ljudi koji se pozivaju na probir moraju dobiti informacije o svim potencijalnim koristima i rizicima.
- Dobre strane probira često se pretjerano naglašavaju.
- Loše strane probira često se umanjuju ili zanemaruju.
- Nužno je dobro informiranje o koristima, štetnim posljedicama i rizicima probira.

5. KAKO RIJEŠITI DVOJBE O UČINCIMA LIJEČENJA

U ovom poglavlju proučavamo dvojbe koje su gotovo neizostavno povezane s navodnim učincima terapija, bez obzira na to jesu li one nove ili stare. Primjerice, vjerojatno bi malo ljudi dovelo u pitanje korist od rutinske uporabe kisika u osoba koje su doživjele srčani udar pa ipak nemamo dobar dokaz da to bolesnicima pomaže, štoviše, imamo neke dokaze koji pokazuju da može biti štetno. Ta dvojba nikada nije primjereno istražena,¹ a osporavaju se i mnogi drugi učinci terapija.

DRAMATIČNI UČINCI LIJEČENJA: RIJETKI I TRENUTAČNO PREPOZNATLJIVI

Vrlo su rijetko dokazi toliko jasni da nema mjesta nikakvoj sumnji o učinkovitosti terapije.² U takvim slučajevima učinak liječenja često je dramatičan i trenutačan. Uzmimo za primjer poremećaj srčanog ritma koji se naziva ventrikularna fibrilacija, kada mišićna kontrakcija u srčanim klijetkama (ventrikulima) postaje iznimno nekoordinirana. Radi se o žurnoj situaciji jer smrt može nastupiti za samo nekoliko minuta. Primjenom električnog šoka na srce, strujom koja izlazi izravno iz uređaja defibrilatora koji se stavlja na prsa, moguće je ponovno uspostaviti normalan ritam srca; kada je postupak uspješan, učinak je doslovno trenutačan.

Drugi dramatični učinci liječenja (pogledajte također 6. poglavlje, str. 68-69) uključuju drenažu gnoja iz apscesa za ublažavanje boli, transfuziju krvi za liječenje šoka uzrokovanog teškim krvarenjem i terapiju dijabetesa inzulinom (hormonom koji stvara gušterača). Sve do 1920-ih oboljeli od

dijabetesa živjeli su kratko i neizmjereno su patili, stanje im se pogoršavalo uz nekontrolirano visoku razinu šećera u krvi. Početni rezultati istraživanja na životinjama vrlo su brzo doveli do primjene inzulina kod pacijenata, s izvanrednim uspjehom – terapijski učinak inzulina za to je vrijeme bio ravan čudu. Drugi primjer iz tog vremena jest uporaba jetre – za koju se poslije saznalo da je izvor vitamina B12 – za liječenje bolesnika s pernicioznom anemijom. U toj tada smrtonosnoj vrsti anemije broj crvenih krvnih stanica postupno se smanjuje na vrlo nisku razinu, zbog čega bolesnici izgledaju vrlo blijedi i osjećaju neopisivu slabost. Kada bi ti bolesnici dobili ekstrakt jetre, brzo bi se oporavili, a vitamin B12 i danas se rutinski propisuje za taj oblik anemije.

I neki primjeri s početka ovog stoljeća pokazuju slične dramatične rezultate.

LASERSKO LIJEČENJE KOŽNIH MRLJA BOJE VINA

Prirođeni biljezi poznati kao mrlje boje vina (*nevus flammeus* ili plameni madež) nastaju zbog trajno i nepravilno proširenih krvnih žila u koži. Često se pojavljuju na licu, postojani su i često postaju tamniji kako dijete odrasta, a mogu ozbiljno nagrđivati izgled. Brojne su vrste liječenja isprobane za te mrlje tijekom godina, uključujući smrzavanje, kirurgiju i zračenje, ali je njihov učinak bio zanemariv, a nuspojave brojne. Uvođenje laserskog liječenja dovelo je do impresivnih rezultata: poboljšanje se obično vidi već nakon jednog laserskog tretmana u većini tipova lezija, a oštećenje koje nastaje zbog širenja topline iz lasera u okolna tkiva privremeno je.^{2,3}

IMATINIB ZA KRONIČNU MIJELOIDNU LEUKEMIJU

Dojmljivi se rezultati također mogu vidjeti u bolesnika s kroničnom mijeloidnom leukemijom koji se liječe imatinibom.^{4,5}

Prije nego li je imatinib uveden na tržište ranih 1990-ih, ta je vrsta leukemije reagirala vrlo loše na standardne oblike liječenja. Kada je iskušan novi lijek, najprije u bolesnika koji nisu odgovorili na standardnu terapiju, prognoza im se znatno poboljšala. Imatinib stabilizira bolest, čini se da značajno produljuje život u usporedbi s liječenjem prije imatiniba i ima uglavnom blage nuspojave. Danas se smatra terapijom prvog izbora.

MAJČIN POLJUBAC

Terapijski pristupi koji ne uključuju visoku tehnologiju također mogu imati dramatične učinke. Mala djeca ponekad u nos guraju sitne predmete kao što su plastične igračke ili perlice. Međutim, često im je problem ispuhati nos da izbace takvo strano tijelo. „Majčin poljubac“ tehnika je za izbacivanje tih predmeta – roditelj zatvori nosnicu koja nije blokirana i istovremeno puše u djetetova usta. Ta je metoda iznimno jednostavna, a vrlo učinkovita.^{2,6}

NOVO LIJEČENJE PRIROĐENOG HEMANGIOMA

Terapije s dramatičnim učincima ponekad se otkriju slučajno. Uzmimo za primjer hemangiom, poremećaj koji se javlja u dojenčadi. Kao i mrlje boje vina, također nastaje zbog poremećaja razvoja nezrelih krvnih žila. U hemangiomima spajaju se male krvne žile i čine kvržicu. Hemangiomi se većinom mogu naći na koži, osobito glave i vrata, ali mogu se naći i u organima unutar tijela, kao što je jetra. Te kožne promjene, žarko crvenog i uzdignutog izgleda, obično nisu vidljive po porodu, ali se pojavljuju otprilike tijekom prvog tjedna života. Sklone su brzom rastu u prva tri mjeseca, nakon čega im se rast usporava. U većini slučajeva sami nestaju do djetetove pete godine, nakon čega iza njih može ostati blijedi ružičasti znak ili malo rastegnute kože.

Međutim, neki hemangiomi zahtijevaju liječenje zbog svojeg položaja – primjerice ako prekrivaju oko ili blokiraju nos. Liječenje može biti potrebno i zbog drugih komplikacija. Ulcerirani se hemangiomi mogu inficirati ili se može razviti zatajenje srca u bolesnika s vrlo velikim lezijama jer srce mora pumpati veliku količinu krvi kroz krvne žile hemangioma.

Sve donedavno terapija prvog izbora za problematične hemangiome bili su steroidi. I onda su 2008. godine liječnici postigli dramatične rezultate drugom vrstom liječenja do kojeg su došli sasvim slučajno. Koristili su steroide za liječenje djevojčice s golemim hemangiomom koji je gotovo potpuno prekrivao njezino lice i desno oko.

Unatoč tom liječenju, u djevojčice su se pojavili znakovi srčanog zatajenja. Za liječenje zatajenja srca liječnici su djevojčici počeli davati standardni lijek za to stanje, zvan propranolol. Na njihovo zaprepaštenje, izgled hemangioma počeo se poboljšavati tijekom jednog dana, a za vrijeme jednog tjedna tumor se smanjio toliko da je djevojčica mogla otvoriti oko. Nakon šest mjeseci liječenja hemangiom je posve nestao. Tijekom sljedeće

MALA OTKRIĆA NE DOSPIJEVAJU NA NASLOVNICE

„Znanost sama po sebi nije baš zanimljiva kao medijska novost: način na koji znanost funkcionira čini je pogodnijom za *magazinske* priloge jer se obično ne kreće naprijed iznenadnim, epohalnim otkrićima. Znanost postupno napreduje, kako se pojavljuju nove teme i teorije, poduprte nizom dokaza iz brojnih drugih disciplina i na mnogo različitih razina razumijevanja. Ipak, mediji su i dalje opsjednuti novim velikim otkrićima.“

Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, str. 219.

godine liječnici su davali propranolol desetcima djece sa sličnim uspjehom. Te su impresivne rezultate ponovili i drugi liječnici na malom broju djece i propranolol se danas nastavlja istraživati na većem broju dojenčadi.^{7,8}

UMJERENI UČINCI LIJEČENJA: UOBIČAJENI I NE TAKO OČITI

Većina terapija nema dramatične učinke i nužne su objektivne provjere za njihovu procjenu. Ponekad terapija može imati dramatičan učinak u nekim okolnostima, ali u drugima ne.

Iako je vitamin B12 nesumnjivo učinkovita terapija za pernicioznu anemiju (pogledajte gore), stručnjaci se još uvijek spore oko toga trebaju li bolesnici terapiju dobivati kvartalno ili češće. Na to pitanje može se odgovoriti jedino pomoću pomno kontroliranih testova u kojima se uspoređuju različite terapijske mogućnosti. Nadalje, iako zamjena oštećenog kuka umjetnim omogućuje dramatično ublažavanje boli, relativna prednost različitih tipova umjetnih kukova mnogo je suptilnija, ali ipak može biti važna – primjerice, neki se mogu trošiti brže od drugih. Isto tako, mnogo toga još trebamo naučiti o laserskom liječenju mrlja boje vina (pogledajte gore). Iako taj oblik liječenja ostaje „zlatni standard“, i dalje se provode istraživanja da bi se utvrdilo zašto neke lezije ponovno potamne nakon nekoliko godina i koji su učinci različitih vrsta lasera koji bi se mogli kombinirati s hlađenjem kože.^{9,10}

Aspirin je značajno smanjio rizik od smrti u bolesnika koji su doživjeli srčani udar ako su ga dobili odmah nakon postavljanja dijagnoze. Međutim, hoće li uzimanje aspirina za sprječavanje srčanih i moždanih udara učiniti

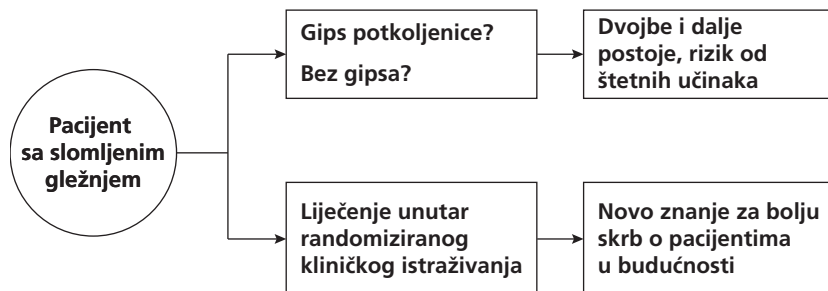
više štete nego koristi – to ovisi o tome ima li bolesnik u pozadini neku bolest srca i krvnih žila. Koristi od aspirina, kao što su smanjenje rizika od srčanog udara, moždanog udara i smrti od kardiovaskularnih uzroka, treba odvagnuti u odnosu na rizike koji uključuju krvarenje, osobito jedan oblik moždanog udara koji nastaje zbog krvarenja u mozgu te krvarenje u crijevima. U bolesnika koji već boluju od kardiovaskularne bolesti koristi od lijeka značajno su veće od rizika. Međutim, u osoba koje su inače zdrave, koristi od aspirina ne nadmašuju jasno rizik od krvarenja (pogledajte 7. poglavlje).¹¹

KADA LIJEČNICI NISU SUGLASNI

Za mnoge bolesti i stanja postoji određena dvojba o tome koliko je zapravo koristan učinak nekog oblika liječenja ili koji je oblik liječenja najbolji za kojeg bolesnika. To ne sprječava neke liječnike da zauzmu veoma čvrste stavove o načinu liječenja, čak i kada se ti stavovi razlikuju od liječnika do liječnika. Zbog toga mogu postojati velike razlike u propisivanju terapija za neko stanje.

Tijekom 1990-ih Iain Chalmers, jedan od autora ove knjige, na ljetovanju u SAD-u slomio je gležanj i dospio u ortopeda. Ortoped je nogu stavio u privremenu udlagu i rekao da potkoljenicu treba staviti u gips čim oteklina splasne i da gips treba držati šest tjedana. Nakon što se vratio kući, nekoliko dana poslije, Iain je posjetio lokalnu traumatološku kliniku u kojoj je britanski ortoped bez oklijevanja odbacio savjet američkog ortopeda. Stavljanje noge u gips, rekao je britanski ortoped, bilo bi potpuno neprimjereno. Suočen s tom očitom profesionalnom dvojbom o najboljoj terapiji slomljena gležnja, Iain je pitao može li sudjelovati u kontroliranoj usporedbi, da se vidi koji je oblik liječenja bolji. Britanski mu je ortoped odgovorio da kontrolirana istraživanja rade ljudi koji nisu sigurni jesu li u pravu ili ne – a da je on siguran da je u pravu.

Kako nastaju tako izrazite razlike u profesionalnim mišljenjima i što bi bolesnik trebao napraviti? Obojica su ortopeda bila uvjerena da znaju koje je liječenje ispravno. Ipak, njihovi potpuno različiti stavovi jasno razotkrivaju nesigurnost unutar cijele profesije o tome koji je najbolji način liječenja običnog prijeloma kosti. Je li postojao dobar dokaz o tome čije je liječenje bolje? Ako je postojao, je li ijedan od dvojice ortopeda bio svjestan



Što bi liječnik trebao učiniti?

postojanja tih dokaza? Odnosno, je li moguće da nitko nije znao koji je način liječenja bolji (pogledajte sliku)?

Možda su se dvojica ortopeda razlikovala po važnosti koju su pridavali pojedinim ishodima liječenja: američkom je ortopedu možda bilo važnije ublažavanje boli – i stoga je preporučio stavljanje noge u gips, dok je britanski kolega možda bio zabrinutiji zbog slabljenja mišića koje nastaje nakon što se ud imobilizira na taj način. Ako je tako, zašto nijedan od njih nije pitao Iaina koji je ishod važniji njemu kao bolesniku? Dva desetljeća kasnije i dalje postoje dvojbe kako treba liječiti to vrlo često stanje.¹²

Tu postoji nekoliko problema. Prvo, je li postojao ikakav pouzdan dokaz o usporedbi dvaju vrlo različitih pristupa koja su preporučena? Ako jest, je

SUOČAVANJE S DVOJBAMA: PITANJE ŽIVOTA I SMRTI

„Ne suočimo li se s dvojbama o učincima liječenja, to može prouzročiti patnju i smrt u golemim razmjerima, a koje je moguće izbjeći. Da su diazepam i fenitoin, kada su uvedeni kao antikonvulzivi za eklampsiju, uspoređeni s magnezijevim sulfatom – koji se koristio desetljećima – stotine tisuća žena manje bi patilo i više bi ih preživjelo. Isto tako, da su učinci sustavnog davanja steroida osobama s traumatskom ozljedom mozga analizirani prije nego li je taj tip liječenja postao naveliko prihvaćen, mogli su se izbjeći deseci tisuća nepotrebnih smrti. To su samo dva primjera od mnogih koji se mogu koristiti kako bi se dočaralo zašto je profesionalna odgovornost liječnika pomoći razjasniti nejasnoće o učincima liječenja.“

Chalmers I. Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility? *Journal of the Royal Society of Medicine* 2007; 100: 440.

li dokaz pokazao relativan učinak tih pristupa na ishode (smanjenje boli ili smanjeno slabljenje mišića, primjerice) koji bi mogli biti važni Iainu ili drugim bolesnicima koji možda imaju drukčiji stav o važnosti pojedinih ishoda? Ali, što ako nije bilo dokaza koji pružaju potrebne informacije?

Nekim je kliničarima jasno što treba učiniti kada nema pouzdanih dokaza o učincima drugih oblika liječenja i spremni su raspravljati o tim nejasnoćama s bolesnicima. Primjerice, liječnik specijaliziran za liječenje moždanog udara komentira: „iako dokazi iz istraživanja pokazuju da bi mojim bolesnicima bilo bolje ako bi se liječili u jedinici za liječenje moždanog udara, za mnoge nam bolesnike i dalje nije jasno trebaju li primati lijekove za otapanje ugrušaka“ (pogledajte također 11. poglavlje, str. 138). Kada o mogućnostima liječenja razgovara sa svojim bolesnicima, on im objašnjava da ti lijekovi mogu imati puno više koristi nego štete, ali isto tako – u nekih bolesnika – mogu zapravo više naštetiti nego pomoći.

RJEŠAVANJE DVOJBI PITANJE JE PROFESIONALNOSTI

„Jedan od ključnih pokazatelja profesionalnosti ... trebala bi biti sposobnost da se prepoznaju i razriješe dvojbe u medicini. Svaki dan profesionalci se susreću i nose s dvojbama o razvoju bolesti, dijagnozi i liječenju. Ipak, neizbježne dvojbe u svim tim sferama medicinske aktivnosti malokad se izravno priznaju i nekim je profesionalcima i dalje neugodno priznati da u nešto nisu sigurni – osobito kada razgovaraju s pacijentom. Nejasnoće su također glavni poticaj za medicinska istraživanja koja će poboljšati ljudsko zdravlje, što je temelj misije Medicinskog istraživačkog savjeta (engl. *Medical Research Council*). U budućnosti će za profesionalce u medicini biti vrlo važno da uzmu u obzir sve veći broj rezultata istraživanja koja su relevantna za njihovo područje prakse kako bi mogli utvrditi gdje i dalje postoje dvojbe, kakva su istraživanja u tijeku ili kakva su istraživanja potrebna da bi se nejasnoće razriješile. U svakom slučaju, u budućnosti će pokazatelj profesionalnosti biti svijest o istraživanjima koja se provode za dobrobit pacijenata. Samo će neki liječnici aktivno sudjelovati u istraživanjima, ali svi bi trebali podupirati istraživanja, i gdje to bude moguće, aktivno uključivati svoje bolesnike u medicinska istraživanja i na kraju rezultate tih istraživanja ugraditi u svoju profesionalnu praksu.“

Iz Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism. 2005.

Objasnio je zašto kada razgovara s bolesnikom za kojeg odnos između rizika i koristi nije jasan, bolesniku kaže da mu takvo liječenje može preporučiti jedino u okviru istraživanja, odnosno pomno kontrolirane usporedbe, koja bi trebala pomoći u smanjenju dvojbi.¹³ Mnoge nejasnoće o lijekovima za otapanje ugrušaka i dalje postoje.¹⁴

KOFEIN ZA PROBLEME S DISANJEM U PRIJEVREMENO ROĐENE DJECE

Velike razlike u liječenju određenih stanja jasan su pokazatelj da u medicinskoj profesiji postoje dvojbe o relativnoj vrijednosti različitih načina liječenja. Ako postoji neka uhodana praksa, to može značiti da će trebati veoma mnogo vremena da se takve dvojbe objektivno i nepristrano provjere. Uporaba kofeina za liječenje prijevremeno rođene djece poučan je primjer. Takva djeca često imaju problema s disanjem i ponekad nakratko prestanu disati – to je stanje poznato kao apneja nedonoščadi i pogađa većinu djece rođene prije 34. tjedna trudnoće. Tijekom kasnih 1970-ih pokazalo se da liječenje kofeinom smanjuje broj epizoda prestanka disanja pa ga je određeni broj pedijatara počeo koristiti.

Međutim, učinak kofeina i dalje se osporavao. Iako su objektivne provjere pokazale da kofein smanjuje broj epizoda apneje, mnogi pedijatri nisu smatrali da su te epizode dovoljno ozbiljne da bi opravdale uporabu lijeka, a neki su sumnjali da je kofein siguran u tako male djece. To je značilo da su neka prijevremeno rođena djeca liječena kofeinom, a neka nisu. Kada su te raširene dvojbe napokon analizirane u velikoj međunarodnoj studiji, više od 30 godina nakon uvođenja liječenja kofeinom, pokazalo se da ova jednostavna terapija kofeinom ne samo da smanjuje teškoće s disanjem nego također, što je vrlo važno, značajno povećava vjerojatnost dugoročnog preživljavanja bez cerebralne paralize i usporenog razvoja djeteta. Da su te dvojbe bile razriješene kada je liječenje uvedeno, kod manjeg bi se broja djece razvile negativne posljedice zbog prijevremenog rođenja.^{15, 16}

ANTIBIOTICI ZA SPRJEČAVANJE PRIJEVREMENOG POROĐAJA

Objektivna provjera terapije za koju se očekuje da će imati povoljne učinke i za koju se pretpostavlja da nije štetna može pokazati da terapija nije ni učinkovita ni sigurna. Liječnici propisuju terapije s najboljim namjerama, osobito kada bolesniku mogu pružiti nadu u beznadnim situacijama. Primjerice, prema jednoj teoriji, „tihe“ (subkliničke) infekcije mogu izazvati rani porođaj i prijevremeno rođenje djeteta. Zbog te su teorije

liječnici dijelu trudnica počeli propisivati antibiotike, nadajući se da bi to moglo produljiti trudnoću. Nikom nije palo na pamet da bi takvo korištenje antibiotika moglo izazvati bilo kakve ozbiljne probleme. Neke su žene same tražile antibiotike, u smislu „pokušajmo ovo, ako i ne pomogne, ne može uzrokovati nikakvu štetu“.

Kada je objektivna provjera tog liječenja napokon provedena, rezultati su dali jasne poruke za kliničku praksu. Za početak, nije utvrđena nikakva korist. Štoviše, dugoročno praćenje djece čije su majke sudjelovale u istraživanju pokazalo je da su djeca izložena antibioticima imala veću vjerojatnost razvoja cerebralne paralize i problema s govorom, vidom i hodanjem nego djeca u kontrolnoj skupini. Ti rizici antibiotika nisu uočeni desetljećima, dok su se antibiotici propisivali trudnicama bez ikakva pravog dokaza iz objektivnih istraživanja. Kao što to često biva, žene koje su u „redovnoj“ kliničkoj praksi dobile lijek koji nije bio primjereno istražen, imale su veću vjerojatnost neželjenih posljedica u usporedbi sa ženama kojima je isti lijek propisan unutar istraživanja. Dakle, ljudi su općenito izloženi većem riziku ako ne uzimaju terapiju u okviru nepristranog istraživanja.^{17, 18, 19}

RAZGOVOR LIJEČNIKA O NAGAĐANJU TIJEKOM PROPISIVANJA LIJEČENJA

U zamišljenom razgovoru dvojice liječnika liječnik opće prakse kaže sljedeće: „Mnoge stvari koje radimo puko su nagađanje i nisam siguran kako se nositi s tim. Jedini način da utvrdimo je li nešto učinkovito ili nije, jest da provedemo pravo istraživanje, ali za to postoje velike prepreke. I što onda radimo? Radimo ono što želimo. I siguran sam da je ponekad to u redu – kliničko iskustvo i tako to. Ponekad možda postoji jednaka mogućnost da ćemo pogoditi kao i da ćemo pogriješiti, jer što god radili, ne radimo kliničko istraživanje i to nitko ne regulira niti itko od nas može naučiti nešto iz toga.“

Prilagođeno iz Petit-Zeman S. *Doctor, what's wrong? Making the NHS human again*. London: Routledge, 2005, str. 79-80.

KARCINOM DOJKE

Liječenje karcinoma dojke (pogledajte 3. poglavlje) još je jedan primjer profesionalne dvojbe. U praksi je moguće vidjeti značajne razlike u korištenju kirurgije, radioterapije i kemoterapije za liječenje karcinoma dojke. Najbolji način liječenja vrlo ranog stadija karcinoma dojke i „pseudokarcinoma“ dojke još uvijek nije jasan, kao ni idealni broj limfnih čvorova koje treba ukloniti iz pazušne jame, niti je jasno treba li ih uopće uklanjati.²⁰ I kao da to nije dovoljno, teme koje su osobito zanimljive bolesnicama kao što su, primjerice, ublažavanje umora koji terapija izaziva ili najbolji način liječenja limfedema ruke – neugodne i stresne posljedice kirurškog zahvata i radioterapije u području pazušne jame – još uvijek nisu prikladno istražene.

RJEŠAVANJE DVOJBI O UČINCIMA TERAPIJA

I što nam je dalje činiti? Kliničarima trebaju biti na raspolaganju izvori informacija s trenutno najboljim dokazima o liječenju koji se temelje na kolektivnom iskustvu i sustavnim pregledima svih pouzdanih istraživanja koja postoje. Ako nakon toga utvrde da i dalje postoje dvojbe o nekoj vrsti liječenja, trebaju biti spremni raspraviti to s pacijentima i objasniti im zašto je tomu tako. Pacijenti i kliničari onda zajedno mogu razmotriti mogućnosti liječenja koje su im na raspolaganju, uzimajući u obzir želje pacijenata. Takve rasprave mogu dovesti do novih dvojbi koje će trebati priznati i riješiti. Jedino ako zajedno utvrde da nejasnoće i dalje postoje, stvaraju se uvjeti za daljnji napredak prema prikladnijim i sigurnijim terapijama. Zato su dvojbe u medicini preduvjet za napredak, a ne priznanje „poraza“. Taj pozitivni stav prema dvojbama danas je vidljiv i u nekim profesionalnim smjernicama. U Velikoj Britaniji, u zadnjoj inačici smjernica Dobra medicinska praksa (engl. *Good Medical Practice*), koje izdaje Opće medicinsko vijeće (engl. *General Medical Council*), liječnike se upućuje da unutar održavanja odgovarajuće profesionalne razine i poboljšanja njihova rada „moraju pomoći da se razriješe dvojbe o učincima liječenja“.²¹ Da bi se to moglo dogoditi, bolesnici i kliničari moraju surađivati kako bi se mogla osmisliti bolja istraživanja (pogledajte 11. poglavlje).

LIJEČENJE U OKVIRU ISTRAŽIVANJA

Dakle, što bi se trebalo dogoditi kada postoji važna dvojba o učincima nove ili stare terapije koja još nije propisno razriješena? Očit je odgovor da treba slijediti primjer liječnika koji se brine za svoje bolesnike s moždanim udarom, kao što je ranije opisano: nejasnoće ćemo riješiti tako da se terapije o kojima postoje dvojbe pružaju jedino u okviru istraživanja koja su osmišljena tako da se dobije što više informacija o željenim i neželjenim učincima terapije.

Ovako je to sročio jedan etičar u medicini:

„Ako nismo sigurni kolika je relativna vrijednost neke (dručkije) terapije, onda ne možemo biti sigurni koliko će ta terapija biti korisna u liječenju pojedinog bolesnika. Stoga se čini iracionalnim i neetičnim govoriti da je terapija učinkovita ili da nije učinkovita sve dok se ne dovrši odgovarajuće istraživanje. Zbog toga odgovor na pitanje: „Koja je najbolja terapija za bolesnika?“ glasi: „Kliničko istraživanje.“ Istraživanje jest terapija. Je li ovo eksperimentiranje? Da. Ali, to je odabir terapije u uvjetima u kojima nismo sigurni u nešto, koji podrazumijeva i prikupljanje podataka. Je li važno što je taj odabir „nasumičan“? Logički, ne. Na kraju, postoji li bolji način od toga za odabir nečeg ako nismo sigurni?“²²

MOGU LI SE BOLESNICI NOSITI S DVOJBAMA?

„A gdje se mi nalazimo u ovom rješavanju dvojbi o učincima terapija? ... Unatoč tomu što se svi slažu da su pacijenti partneri u medicinskim istraživanjima i odlukama koje se donose u zdravstvu, neke liječnike poprilično brine složenost rasprave o nejasnoćama u vezi s liječenjem. Neke je jednostavno strah da će uznemiriti pacijenta – što je nesumnjivo odraz njihove istinske brige za pacijente, ali ipak je to superiorni stav koji pacijente tretira kao da ne mogu donositi odluke u svojem najboljem interesu. Drugi pokušavaju balansirati između dvaju etičkih argumenata – je li njihova moralna dužnost pacijentu reći istinu i pritom vrlo izravno govoriti i o dvojbama ili pak imaju moralnu dužnost zaštititi pacijente i ne opterećivati ih. Jesu li pacijenti spremni živjeti s dvojbama? To mi moramo saznati. Možda su ljudi otporniji nego što liječnici pretpostavljaju.“

Evans I. More nearly certain. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2005;98:195-6.

Pružanje terapije u okviru objektivne provjere postupka liječenja može nam pomoći da dođemo do neizmjerljivo važnih informacija ključnih za liječenje bolesnika. Priča o dječjoj leukemiji vrlo je dramatičan primjer toga. Sve do 1960-ih gotovo svako dijete oboljelo od leukemije umiralo je vrlo brzo nakon postavljanja dijagnoze. Danas 85 od 100 djece preživi. Do tog rezultata došli smo zbog toga što većina djece s leukemijom sudjeluje u randomiziranim kontroliranim istraživanjima u kojima se današnje standardno liječenje uspoređuje s novom vrstom tog liječenja.²³ Stoga je za većinu djece sa zloćudnom bolesti najbolja terapijska opcija sudjelovanje u istraživanjima.

Ako takva istraživanja nema, najmanje što se može učiniti jest na standardiziran način bilježiti podatke o uporabi novih i neprovjerenih terapija – primjerice, bilježenjem laboratorijskih i ostalih testova koji će se koristiti za dijagnozu bolesti i pretraga koje će se napraviti da bi se procijenio učinak liječenja. Plan istraživanja također se može registrirati u bazi podataka, kao što se to radi za klinička istraživanja (pogledajte 8. poglavlje). Na taj način dobiveni rezultati mogu pridonijeti ukupnom znanju koje će koristiti i bolesniku koji prima neprovjerenu terapiju i svim drugim bolesnicima na svijetu. Goleme svote novca već su uložene u informatičke tehnologije zdravstvenog sustava koje se sad mogu koristiti da se zabilježe informacije korisne pacijentima i javnosti (pogledajte također 11. poglavlje).²⁴

Ako želimo da se dvojbe o terapijama počnu rješavati učinkovitije i djelotvornije, nužne su određene promjene. O nekima od njih, pogotovo o većoj uključenosti pacijenata, govorimo poslije u knjizi (pogledajte 11. i 12. poglavlje). Međutim, ovdje želimo naglasiti jedan osobit problem – koji smo već ranije dotakli. Kada nema dovoljno informacija o učincima terapije, nove spoznaje o njezinim učincima mogu se prikupiti tako da kliničari tu terapiju nude isključivo u okviru formalnih kliničkih istraživanja sve dok se ne sazna više o njezinoj vrijednosti i mogućim nedostacima. Ipak, neki prevladavajući stavovi, uključujući način na koji se reguliraju istraživanja (pogledajte 9. poglavlje), zapravo obeshrabruju takav pristup koji bi ograničio rizike povezane s terapijom. Problem regulacije istraživanja zaprepastio je prije trideset godina britanskog pedijatra koji je ogorčeno zaključio da mu treba dozvola kako bi pružio novu terapiju polovici svojih bolesnika (odnosno, da sazna kakvi su njezini učinci tako što će polovici bolesnika dati novu terapiju, a drugoj polovici već postojeću terapiju u

okviru kontrolirane usporedbe), ali mu ne treba nikakva dozvola da novu terapiju propiše svim svojim bolesnicima kao standardan recept.²⁵ Taj nelogični dvostruki standard još uvijek se opetovano javlja i obeshrabruje kliničare koji žele smanjiti nejasnoće o učincima terapija koje propisuju. Takva situacija može odbiti kliničare od provedbe istraživanja i sprječava ih da stvaraju nova znanja temeljem svojih iskustava u liječenju pacijenata. Kao što je američki sociolog Charles Bosk jednom primijetio: „Sve može proći, samo ako obećamo da nećemo ništa naučiti iz tog iskustva.“

Kako bi pacijentima mogli objasniti dvojbe koje postoje u medicini, liječnici očitog moraju imati odgovarajuću vještinu i određenu dozu poniznosti. Mnogi se nelagodno osjećaju dok pokušavaju objasniti potencijalnim sudionicima u kliničkim istraživanjima da nitko ne zna koje je liječenje najbolje. Međutim, stav se javnosti promijenio: arogantni liječnici koji glume boga sve se manje prihvaćaju. Stoga pozornost moramo usmjeriti na obrazovanje liječnika koji se neće stidjeti priznati da su samo ljudi i da im treba pomoć i sudjelovanje pacijenata u istraživanjima kako bismo mogli biti sigurniji u izboru terapija (pogledajte 11. i 12. poglavlje).

Glavni je problem mnogim kliničarima i pacijentima nedovoljno poznavanje načina na koji se provode objektivna istraživanja, o čemu ćemo govoriti u 6. poglavlju.

KLJUČNE PORUKE

- Dramatični učinci liječenja vrlo su rijetki.
- Dvojbe o učincima različitih oblika liječenja vrlo su česte.
- Često postoje male razlike u učincima različitih terapija i stoga ih je važno dobro i pouzdano dokumentirati.
- Kada nitko ne zna odgovor o važnoj dvojbi o učincima liječenja, postoje određeni koraci koje treba poduzeti kako bi se nejasnoće razjasnile.
- Mnogo bi se više moglo učiniti kada bi se omogućilo pacijentima da nam pomognu u smanjenju dvojbi o učincima različitih postupaka liječenja.

6. OBJEKTIVNA PROVJERA UČINAKA LIJEČENJA

Principi na kojima se temelji objektivna provjera učinkovitosti terapija možda i nisu poznati brojnim čitateljima, ali nisu složeni. Zapravo, veći dio našeg svakodnevnog, intuitivnog shvaćanja svijeta ovisi o tim principima. Ipak, o njima se u školama ne uči dovoljno i često se bespotrebno prikazuju kompliciranim jezikom. Zbog toga mnogi ljudi bježe od te teme, vjerujući da se radi o nečem što oni ne mogu razumjeti. Nadamo se da će vas ovo poglavlje kao i sljedeća dva uvjeriti da ste zapravo već svjesni ključnih načela te da ćete odmah razumjeti zašto su ona toliko važna. Čitatelji koji žele još detaljnije istražiti ta pitanja mogu naći dodatne materijale na mrežnim stranicama ove knjige (<http://hr.testingtreatments.org/>) i Knjižnice Jamesa Linda (www.jameslindlibrary.org).

ZAŠTO NAM TREBA OBJEKTIVNA PROVJERA TERAPIJA?

PRIRODA KAO ISCELITELJ

Mnogi će se zdravstveni problemi bez liječenja pogoršati, a neki će se pogoršati unatoč liječenju. Međutim, neki će proći ili će se ublažiti sami od sebe – za takve zdravstvene probleme kažemo da su samoograničavajući. Jedan je znanstvenik koji se bavi istraživanjem terapija za prehladu ovako to opisao: „Ako se prehlada energično liječi, nestat će za sedam dana, a ako se ne liječi, proći će za tjedan dana.“¹ To bi se cinično moglo reći i ovako: „Priroda liječi, a liječnik uzima honorar“. Naravno, terapija može i pogoršati stvari.

POGREŠAN ZAKLJUČAK O IZLJEČENJU

„...navodno je dokazano da se uzimanjem duhana roniaci i mnogi drugi mogu izliječiti od ronilačkih bolesti, jer ionako duhan nikada nije naštetio nijednom čovjeku. Prvo treba reći da je taj argument potpuno pogrešan, a isto tako i monstruozno apsurdan ... kada bolestan čovjek na vrhuncu bolesti uzme duhan i nakon toga počne se oporavljati, jer je takav prirodni tijek bolesti, i na kraju se potpuno oporavi, tada se odmah duhanu pripisuju čudotvorna svojstva i zasluge za to čudo.“

James Stuart, King of Great Britain, France and Ireland. A counterblaste to tobacco. In: *The workes of the most high and mightie prince, James*. Published by James, Bishop of Winton, and Deane of his Majesties Chappel Royall. London: printed by Robert Barker and John Bill, printers to the Kings most excellent Majestie, 1616: str. 214-222.

Upravo zbog toga što se ljudi često oporave od bolesti bez ikakva specifična liječenja, kada se testiraju učinci neke terapije, mora se imati na umu kako izgleda prirodni tijek bolesti i znati kako bi bolest završila bez liječenja. Sjetite se situacija kada vas je boljelo grlo, kada ste imali grčeve u trbuhu ili neki čudan osip kože. Sve to često je prošlo samo od sebe, bez formalnog liječenja. Ipak, ako *jest* dobili nekakvu terapiju (čak i ako se radilo o neučinkovitoj terapiji), možda ste pretpostavili da je ta terapija dovela do nestanka simptoma. Ukratko, poznavanje prirodnog tijeka bolesti, uključujući i vjerojatnost da će bolest proći sama od sebe (spontana remisija), može spriječiti primjenu nepotrebnih terapija i spriječiti vjerovanje u djelotvornost nedokazanih ljekarija.

Osobito je teško dokazati učinak liječenja kada se simptomi bolesti naizmjenično javljaju i nestaju. Primjerice, oboljeli od artritisa najčešće se javljaju liječniku kada imaju osobito težak napadaj bolesti koji, prema svojem prirodnom tijeku, obično kratko traje. Bez obzira na to hoće li terapija koju oni tada dobiju biti standardna ili alternativna, učinkovita ili neučinkovita, vrlo je vjerojatno da će se njihova bol smanjiti nakon što je prime, jednostavno zbog toga što napadaj jenjava sam od sebe. Razumljivo je onda da će liječnici i bolesnici odmah pripisati takva poboljšanja terapiji koju je bolesnik dobio, iako možda terapija nema nikakve veze s boljim stanjem bolesnika.

BLAGOTVORAN UČINAK OPTIMIZMA I OČEKIVANJA

Danas su nam bolje poznati psihološki razlozi koji objašnjavaju zašto ljudi imaju sklonost zasluge za bilo kakvo poboljšanje svojeg stanja pripisati terapiji koju su primili. Svi smo skloni pretpostaviti da ako jedan događaj slijedi iza drugog, da je prvi možda odgovoran za drugi. Isto tako imamo sklonost vidjeti uzorke, odnosno obrasce koji ne postoje – fenomen dokazan mnogo puta u različitim situacijama, od bacanja novčića i cijena na tržištu dionica do bacanja košarkaške lopte u koš. Također, svi naginjemo problemu koji se naziva *pristranost prema potvrđi* (engl. *confirmation bias*): vidimo ono što očekujemo vidjeti – „vjerovati znači vidjeti“. Bilo kakva potvrda koju nađemo za svoja uvjerenja potaknut će naše samopouzdanje i vjerovanje da smo u pravu. Naprotiv, možda nećemo prepoznati ili spremno prihvatiti informaciju koja je u suprotnosti s našim stavovima pa smo skloni takve informacije zanemariti – često nesvjesno.

Većina pacijenata i kliničara nada se, naravno, da će liječenje pomoći pacijentu. Oni mogu zaključiti da je nešto učinkovito jednostavno zbog toga što se to slaže s njihovim uvjerenjem da bi terapija *trebala* biti učinkovita. Oni ne traže informacije koje su suprotne njihovim vjerovanjima ili ih odbacuju. Ti psihološki efekti također objašnjavaju zašto pacijenti koji vjeruju da će im liječenje ublažiti simptome mogu osjetiti da im se stanje doista poboljšava – čak i ako liječenje, zapravo, nema nikakav aktivni sastojak (varka koja se često naziva „placebo“). Pacijenti navode da se osjećaju bolje nakon što dobiju tablete koje nemaju nikakav aktivni sastojak, injekcije koje sadrže vodu, liječenje isključenim električnim uređajima i kirurške zahvate tijekom kojih se ništa ne radi, osim što se napravi mali rez na koži koji se odmah zašije.

Uzmite za primjer test koji uspoređuje različite dijete za mršavljenje. Istraživači su pozvali gledatelje popularnog televizijskog programa koji su htjeli smršavjeti i raspodijelili ih u jednu od šest dijeta. Jedna od tih dijeta temeljila se na čaju *bai lin* koji se reklamirao kao uspješna metoda za mršavljenje. Prosječna težina svih ispitanika smanjila se u svih šest skupina, ali u nekima puno više nego u drugima. Međutim, kada su rezultati predstavljeni na televiziji, otkriveno je da jedna od dijeta – koja je sadržavala obilnu količinu mrkve – uopće nije bila dijeta za mršavljenje. Uključena je u istraživanje kao kontrola gubitka težine, odnosno kao oblik prehrane koji nije imao veze sa šest ispitivanih dijeta, već se temeljio na promjenama u prehranbenim navikama koje nastaju zbog drugih čimbenika koji su motivirali ispitanike da počnu drukčije jesti.²

VJEROVATI ZNAČI VIDJETI

Britanski liječnik Richard Asher zabilježio je sljedeću crticu u jednom od svojih eseja namijenjenih liječnicima:

„Ako možete gorljivo vjerovati u svoju terapiju, čak i ako vam kontrolirana istraživanja pokazuju da je potpuno beskorisna, onda su vaši rezultati mnogo bolji, vašim pacijentima je mnogo bolje, a i vaši će se prihodi povećati. Vjerujem da to objašnjava čudesan uspjeh nekih manje nadarenih, ali vrlo uvjerljivih članova naše profesije, a isto tako bjesomučnu mržnju prema statistici i kontroliranim istraživanjima koju su navikli izražavati moderni i uspješni liječnici.“

Asher R. Talking sense (predavanje Lettsomian, 16. veljače 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958-59. Objavljeno u: Jones, FA, ed. *Richard Asher talking sense*. London: Pitman Medical, 1972.

NIJE DOVOLJNO VJEROVATI DA NEŠTO POMAŽE

Ako pacijenti vjeruju da im nešto pomaže, zar to nije dovoljno? Zašto je tako važno ulagati trud i novac u istraživanja koja pokušavaju formalno istražiti učinke terapija i koja pokušavaju otkriti pomažu li uopće pacijentima i na koji način? Postoje najmanje dva razloga za to. Jedan je da terapije koje nisu učinkovite mogu svima nama skrenuti pozornost s terapija koje jesu učinkovite. Drugi je razlog što mnoge terapije, ako ne i većina, imaju neželjene nuspojave, od kojih su neke kratkoročne, neke dugoročne, a neke još uvijek nisu prepoznate. Ako pacijenti ne koriste takve terapije, bit će pošteđeni neželjenih posljedica. Stoga je važno prepoznati terapije za koje je vrlo malo vjerojatno da će biti korisne, kao i one koje mogu prouzročiti više štete nego korist. Istraživači također mogu otkriti važne informacije o načinu na koji terapije djeluju i na taj način spoznati mogućnosti razvoja boljih i sigurnijih terapija.

Istraživanja o učincima terapija važna su svugdje, a osobito u zajednicama koje pokušavaju raspodijeliti sredstva namijenjena zdravstvenoj skrbi na sve pacijente jednako – primjer takve organizacije jest britanska Nacionalna zdravstvena služba (engl. *National Health Service – NHS*) ili američka Zdravstvena služba za veterane (engl. *Veterans Health Administration*). U takvim okolnostima uvijek treba donositi odluke o tome jesu li neke terapije dovoljno vrijedne da bi se financirale, s obzirom na ograničena sredstva

koja se izdvajaju za zdravstvo. Ako neki bolesnici dobiju liječenje za koje se nije pokazalo da je učinkovito, to može značiti da će se nekim drugim bolesnicima morati uskratiti liječenje koje se već pokazalo korisnim.

Ništa od toga ne znači da su zapažanja i ideje bolesnika i kliničara o učincima liječenja nevažni. Dapače, takva su zapažanja često početna točka za formalno istraživanje navodno obećavajućih novih oblika liječenja. Ako nakon takvih zapažanja uslijede formalna istraživanja, ponekad je moguće prepoznati i štetne i korisne učinke terapije. Primjerice, upravo je žena koja je bila liječena dietilstilbestrolom tijekom trudnoće prije dvadeset godina prva posumnjala da bi to mogao biti uzrok rijetkog vaginalnog karcinoma njezine kćeri (pogledajte 2. poglavlje, str. 15. –16.). A kada je jedan bolesnik spomenuo neočekivanu nuspojavu novog lijeka koji mu je bio propisan za povišeni krvni tlak, ni on ni njegov liječnik nisu mogli zamisliti da će taj komentar dovesti do otkrića jednog od najprodavanijih lijekova svih vremena – sildenafil, lijeka za impotenciju, poznatijeg pod tvorničkim imenom Viagra.

Stoga se ne smiju zanemariti pojedinačna zapažanja o učincima terapija, ali treba znati da su takva zapažanja malokad pouzdan temelj za izvođenje čvrstih zaključaka o učincima liječenja, a pogotovo za preporučivanje tog liječenja drugima.

ŠTO BI TO BILA OBJEKTIVNA PROVJERA?

Većina nas zna da ne treba doslovno shvaćati medijska izvješća o novim napredcima u medicini. Ali žalosna je istina da isto tako treba biti oprezan kada se radi o izvješćima o novim terapijama u inače uglednim časopisima. Zavaravajuće i prenapuhane tvrdnje o terapijama vrlo su česte i stoga je važno procijeniti njihovu pouzdanost.

Dva su rizika povezana s doslovnim shvaćanjem informacija o učincima terapija. Možemo pogrešno zaključiti da je korisna terapija zapravo beskorisna ili čak i opasna. Ili možemo pogrešno zaključiti da je beskorisna ili čak i opasna terapija zapravo korisna. Objektivna provjera postupaka liječenja osmišljena je tako da omogućiti dobivanje pouzdanih informacija o učincima liječenja na sljedeće načine: a) usporedbom sličnoga sa sličnim da bi se smanjio utjecaj pristranosti; b) uzimanjem u obzir igre slučajnosti i c) procjenom svih važnih, pouzdanih dokaza. Ovo poglavlje kao i sljedeća dva govore o tim trima glavnim osobinama postupaka objektivne provjere terapija.

USPOREĐIVANJE SLIČNOGA SA SLIČNIM

KLJUČNE SU USPOREDBE

Usporedbe su ključne za sve objektivne provjere terapija. Kliničari i pacijenti ponekad sami uspoređuju relativne vrijednosti dvaju oblika liječenja. Primjerice, mogu steći dojam da oni, ili netko drugi, odgovaraju na terapiju drukčije nego što su odgovarali na prethodne terapije. Ponekad se usporedbe provode mnogo formalnije. Još je u devetom stoljeću perzijski liječnik al-Razi usporedio ishode bolesnika s meningitisom koji su liječeni puštanjem krvi s ishodima onih koji su liječeni bez toga da bi vidio može li puštanje krvi pomoći.

Terapije se obično provjeravaju tako da se usporedi više skupina bolesnika koji primaju različite terapije. Ako je usporedba liječenja objektivna, onda mora osigurati da se slično uspoređuje sa sličnim i da se skupine bolesnika razlikuju jedino po terapiji koju primaju. To zapažanje nije novo. Primjerice, prije nego što je 1747. godine počeo uspoređivati šest različitih terapija za skorbut na brodu HMS *Salisbury*, James Lind je prvo: a) pomno izabrao bolesnike koji su bili u sličnom stadiju te često smrtonosne bolesti; b) osigurao da svi bolesnici imaju istu osnovnu prehranu i c) uređio da svi budu smješteni u sličnim uvjetima (pogledajte 1. poglavlje, str. 1-3). To pokazuje da je Lindu bilo jasno da osim liječenja postoje i drugi čimbenici koji bi mogli utjecati na vjerojatnost oporavka njegovih pacijenata.

Jedan način na koji je mogao svoj test učiniti *neobjektivnim* bio bi da je jedan od oblika liječenja preporučenih za skorbut – primjerice sumporna kiselina, koju je preporučivalo Kraljevsko udruženje liječnika Londona – dao bolesnicima koji su imali blažu bolest i koji su bili u ranijim stadijima bolesti, a da je drugu terapiju, primjerice naranče i limune, koje su preporučivali neki moreplovci – dao bolesnicima koji su bili nadomak smrti. Tako bi se činilo da je sumporna kiselina bolja terapija, iako je zapravo gora. Sustavne pogreške poput te lako mogu nastati ako se ne uloži velik trud da se osigura usporedba sličnoga sa sličnim u svim važnim detaljima.

LIJEČENJE S DRAMATIČNIM UČINCIMA

Ponekad bolesnici na liječenje odgovaraju na način koji se toliko dramatično razlikuje od njihovih ranijih iskustava i od prirodnog tijeka njihove bolesti da se pouzdani zaključci o učincima liječenja mogu donijeti i bez detaljnih testova (pogledajte 5. poglavlje, str. 49 -52).³ Za bolesnika s kolabiranim

plućima (pneumotoraks) uvođenje igle u prsište i ispuštanje zatočenog zraka izaziva takvo trenutno olakšanje da su koristi od tog postupka odmah jasne. Drugi primjeri dramatičnih učinaka liječenja uključuju morfij za bol, inzulin za dijabetičnu komu i umjetne zglobove kuka za bol uzrokovanu artritisom. Neželjene nuspojave liječenja također mogu biti dramatične. Ponekad lijekovi mogu izazvati teške, čak i smrtonosne alergijske reakcije; drugi dramatični efekti uključuju defekt udova kakav je prouzročio talidomid (pogledajte 1. poglavlje, str. 4-5).

Međutim, takvi dramatični učinci liječenja, bez obzira na to jesu li korisni ili štetni, vrlo su rijetki. Većina terapija ima umjerenije učinke koje je ipak vrijedno poznavati. Primjerice, potrebni su nam pomno provedeni testovi koji će pokazati koji je režim doziranja morfija učinkovit i siguran; ili postoji li prednost inzulina napravljena genetičkim inženjeringom u odnosu na životinjski inzulin; ili jesu li noviji umjetni kukovi, koji su 20 puta skuplji u odnosu na najjeftinije varijante, doista vrijedni dodatnog troška i mogu li bolesnici osjetiti razliku među njima. Prilikom primjene tih čestih terapija nužno je izbjeći neobjektivne (pristrane) usporedbe i pogrešne zaključke koji bi se njima mogli dobiti.

TERAPIJE S UMJERENIM, ALI VAŽNIM UČINCIMA

USPOREDBA BOLESNIKA KOJI DOBIVAJU TERAPIJU DANAS S NAIZGLED SLIČNIM BOLESNICIMA KOJI SU ZA ISTU BOLEST DOBIVALI NEKU DRUGU TERAPIJU U PROŠLOSTI

Istraživači ponekad uspoređuju bolesnike koji danas dobivaju neku terapiju s naizgled sličnim bolesnicima koji su u prošlosti za istu bolest dobivali druge terapije. Takve usporedbe mogu dati pouzdane dokaze ako su učinci liječenja dramatični – primjerice, ako nova terapija sada bolesnicima omogućuje da prežive bolest koja je nekoć za svih bila smrtonosna. Međutim, kada razlike u liječenju nisu dramatične, ali je ipak dobro poznavati ih, takve usporedbe u kojima se koriste „povijesne kontrole“ mogu biti problematične. Iako istraživači primjenjuju statističke prilagodbe i analize kojima se pokušava osigurati da se slično uspoređuje sa sličnim, te analize ne mogu uzeti u obzir važne karakteristike bolesnika u poredbenoj skupini koje nisu bile zabilježene. Zbog toga u takvim istraživanjima nikada ne možemo biti potpuno sigurni da se slično uspoređuje sa sličnim.

Isto je tako problematično uspoređivanje rezultata istog liječenja koje se primjenjuje na sličnim bolesnicima, ali u različitim vremenskim

razdobljima. Uzmimo za primjer 19 slučajeva bolesnika s uznapredovanim karcinomom pluća, čija je godišnja stopa smrtnosti uspoređena sa sličnim bolesnicima koji su liječeni potpuno istim postupcima u nekom drugom razdoblju. Iako bi se mogle očekivati neznatne razlike u stopi smrtnosti, u stvarnosti su razlike bile značajne: raspon stope smrtnosti bio je od 24% smanjenja do 46% povećanja.⁴ Očito je da te razlike nisu nastale zbog promjene terapije – jer je liječenje bilo isto – ili zbog toga što su bolesnici bili očito drukčiji – jer nisu. Razlike u smrtnosti najvjerojatnije su posljedica nekih razlika među bolesnicima koje nisu bile uočene ili drugih promjena tijekom vremena koje nisu bile zabilježene (primjerice, bolja sestrinska skrb ili bolja kontrola infekcija), a koje se u usporedbi nisu mogle uzeti u obzir.

USPOREDBA NAIZGLED SLIČNIH SKUPINA BOLESNIKA KOJI SU PRIMALI RAZLIČITE TERAPIJE U ISTOM VREMENSKOM RAZDOBLJU

Uzmu li se dvije skupine bolesnika koje su naizgled slične i koje primaju različite oblike liječenja u istom vremenskom razdoblju, mogu se usporediti njihova iskustva i ishodi – kao jedan od načina za procjenu učinka liječenja. Međutim, i taj nas pristup može ozbiljno zavarati. Kao i kada se rade usporedbe s „povijesnim kontrolama“, problem je kako znati jesu li skupine ljudi na koje su se primjenjivali različiti oblici liječenja bile dovoljno slične prije nego li je liječenje počelo da bi usporedba bila moguća – drugim riječima, je li uspoređivano slično sa sličnim. Jednako kao i kada se koriste „povijesne kontrole“, istraživači mogu koristiti statističke prilagodbe i analize kako bi pokušali osigurati da se slično uspoređuje sa sličnim, ali to se može samo ako su u poredbenoj skupini zabilježene i uzete u obzir važne osobine pacijenata. Takvi se uvjeti za usporedbu nalaze iznimno rijetko, pa se i takve analize trebaju uvijek razmatrati s velikim oprezom. Ako se vjeruje tim analizama, mogu se dogoditi velike tragedije.

Očit primjer takve vrste istraživanja jest uporaba hormonske nadomjesne terapije. Žene koje su koristile hormonsku nadomjesnu terapiju za vrijeme i nakon menopauze uspoređene su s naizgled sličnim ženama koje ju nisu koristile. Rezultati usporedbe pokazali su da hormonska nadomjesna terapija smanjuje rizik od srčanih i moždanih udara – što bi bila divna vijest da je bila istinita. Nažalost, nije bila. Usporedbe koje su kasnije napravljene, a koje su bile osmišljene prije nego li je liječenje počelo, upravo zato da bi se osiguralo da dvije skupine koje se uspoređuju budu što sličnije, pokazale su da hormonska nadomjesna terapija ima upravo suprotan učinak – zapravo

povećava vjerojatnost od srčanih i moždanih udara (pogledajte 2. poglavlje, str. 16-18). U opisanom slučaju naizgled postojeća razlika u stopama srčanih i moždanih udara nije bila posljedica hormonske nadomjesne terapije nego činjenice da su žene koje su koristile hormonsku nadomjesnu terapiju bile općenito zdravije od onih koje tu terapiju nisu uzimale. Očito je da istraživanje u kojem se nije unaprijed osigurala usporedba sličnoga sa sličnim može nanijeti veliku štetu desetcima tisuća ljudi.

Kako nam pokazuje iskustvo s hormonskom nadomjesnom terapijom, najbolji način da se osigura uspoređivanje sličnoga sa sličnim jest ustrojavanje poredbenih skupina i razvrstavanje bolesnika u skupine prije nego li započne liječenje. Skupine trebaju činiti bolesnici koji su slični ne samo po poznatim i izmjerenim činjenicama kao što su dob i težina njihove bolesti nego isto tako i po čimbenicima koji se ne mjere a koji mogu utjecati na oporavak, kao što su prehrana, radni i drugi socijalni čimbenici ili uznemirenost zbog bolesti ili predloženog liječenja. Uvijek je teško – a često i nemoguće – biti potpuno siguran da su terapijske skupine dovoljno slične ako su sastavljene nakon što je liječenje već započelo.

Ključno je stoga sljedeće pitanje: ako se utvrde razlike u ishodima između različitih skupina, jesu li one posljedica razlike u učincima *terapija* koje se uspoređuju ili razlike među *bolesnicima* u poredbenim skupinama?

NEPRISTRANO, PROSPEKTIVNO RAZVRSTAVANJE U RAZLIČITE OBLIKE LIJEČENJA

Thomas Graham Balfour, vojni liječnik zadužen za vojnu siročad, pokazao je 1854. godine kako se mogu napraviti terapijske skupine za koje možemo biti sigurni da se slično uspoređuje sa sličnim. Balfour je htio istražiti štiti li velebilje djecu od šarlaha, kako su neki ljudi tvrdili. Stoga je da bi, kako je naveo, „izbjegao optužbe o selekciji“, razvrstao djecu *naizmjenice* u skupinu koja je primala lijek i u skupinu koja ga nije primala.⁵ Korištenje naizmjeničnog razvrstavanja ili nekog drugog nepristranog načina ustroja poredbenih skupina ključna je osobina objektivne provjere učinaka terapija. Ona povećava vjerojatnost da će poredbene skupine biti slične ne samo u okviru poznatih i izmjerenih važnih čimbenika nego i neizmjenjenih čimbenika koji mogu utjecati na oporavak od bolesti a za koje je nemoguće napraviti statističku prilagodbu.

Kako bi se postiglo objektivno (nepristrano) razvrstavanje u različite terapijske skupine, važno je da oni koji osmišljavaju objektivno testiranje

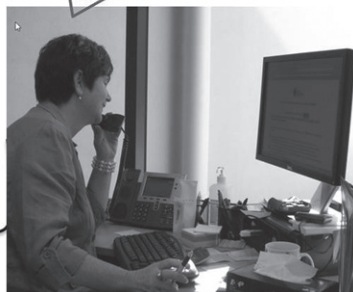
postupak ustroje tako da kliničari i pacijenti ne mogu znati ili predvidjeti koje će razvrstavanje biti sljedeće. Ako znaju, onda će možda doći u iskušenje, svjesno ili nesvjesno, da izaberu određenu terapiju za određenog pacijenta. Primjerice, ako liječnik zna da će sljedeći pacijent koji će se uključiti u kliničko istraživanje biti razvrstan u skupinu koja će primati placebo (lažnu terapiju), može pacijenta s ozbiljnijom bolesti odgovoriti od uključivanja u istraživanje i pričekati manje bolesna pacijenta. Stoga, čak i ako je osmišljen nepristran *protokol* razvrstavanja, nepristrano *razvrstavanje* u terapijske skupine dogodit će se jedino ako je razvrstavanje koje slijedi u protokolu uspješno skriveno od onih koji odlučuju o tome hoće li se pacijent uključiti u istraživanje ili ne. Tako nitko ne može znati koji će se sljedeći oblik liječenja primijeniti i tako doći u iskušenje da poremeti nepristrani protokol razvrstavanja.

Prikrivanje razvrstavanja obično se radi osmišljavanjem protokola razvrstavanja koji je mnogo manje predvidljiv od običnog naizmjeničnog razvrstavanja – primjerice, tako što se razvrstavanje temelji na nasumičnim brojevima – i skrivanjem protokola. Za skrivanje razvrstavanja koristi se nekoliko različitih metoda. Primjerice, nasumično razvrstavanje može

Stanje pacijentice odgovara kriterijima uključenja u istraživanje, i pristala je sudjelovati. Koji joj paket terapije trebam dati.



Da doktore, vaša pacijentica odgovara kriterijima uključenja. Ona će biti razvrstana u paket terapije označen s X32. Nakon što istraživanje završi, reći ćemo vam što je bila terapija X32.



Prikrivanje razvrstavanja u terapijsku skupinu u istraživanju u kojem se randomizacija obavlja telefonom.

se napraviti s udaljenog mjesta – telefonom ili računalom – za pacijenta koji ispunjava kriterije za uključenje u studiju. Drugi je način korištenje niza omotnica označenih brojevima od kojih svaka sadrži informaciju za razvrstavanje jednog pacijenta – ako pacijent ispunjava kriterije za uključenje u studiju, otvara se sljedeća omotnica u nizu kako bi se vidjelo u koju će terapijsku skupinu ući. Da bi taj sustav bio uspješan, omotnice moraju biti neprozirne kako liječnici ne bi mogli „varati“ tako da okrenu omotnicu prema svjetlu da bi vidjeli koje razvrstavanje ona sadrži.

Ovaj pristup danas je prepoznat kao ključna osobina objektivne provjere postupaka liječenja. Istraživanja u kojima se koriste nasumični (randomizirani) brojevi za razvrstavanje terapija poznati su pod nazivom „randomizirana istraživanja“ (pogledajte okvir u 3. poglavlju, str. 26).

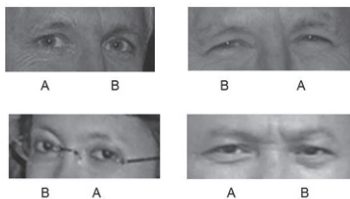
NAČINI KORIŠTENJA NEPRISTRANOG (SLUČAJNOG) RAZVRSTAVANJA ZA USPOREDBU TERAPIJA

Nasumično (randomizirano) razvrstavanje za usporedbu terapija može se primijeniti na različite načine. Primjerice, može se primijeniti za usporedbu različitih terapija koje se daju istom pacijentu u različito vrijeme i po nasumičnom redoslijedu – takvo se istraživanje naziva „randomizirano istraživanje s ukrštenim ustrojem“ (engl. *randomized cross-over trial*). Primjerice, da bi se procijenilo može li inhalacija određenog lijeka pomoći jednom pacijentu koji pati od dugotrajnog suhog kašlja, moglo bi se osmisлити istraživanje koje će trajati nekoliko mjeseci. Tijekom određenih tjedana, izabranih nasumično, taj bi bolesnik dobio inhalator koji sadrži lijek, a u drugim tjednima bolesnik bi koristio inhalator jednaka izgleda, ali koji ne bi sadržavao lijek. Prilagođavanje rezultata istraživanja pojedinim bolesnicima na taj način očito je poželjno, ako se takvo istraživanje može napraviti. Međutim, postoje mnoge okolnosti u kojima takvo ukršteno istraživanje jednostavno nije moguće. Primjerice, na taj se način ne mogu usporediti različiti kirurški zahvati, a ni liječenja jednokratnih, akutnih zdravstvenih problema kao što je obilno krvarenje nakon prometne nesreće.

Nasumično se razvrstavanje također može koristiti za usporedbu različitih terapija koje se primjenjuju na različitim dijelovima tijela istog bolesnika. Primjerice, u bolesnika s kožnim poremećajima, kao što su ekcem ili psorijaza, zahvaćena područja kože mogu se nasumično izabrati kako bi se odlučilo koji će se dijelovi liječiti kremom koja sadrži lijek, a koji kremom bez ikakva aktivnog sastojka. Ili kada se radi o liječenju bolesti

	PONEDJELIAK	UTORAK	SRIJEDA	ČETVRTAK	PETAK
Svibanj					
TJEDAN 1	A	B	A	B	B
Svibanj					
TJEDAN 2	A	A	B	B	A
Svibanj					
TJEDAN 3	B	A	B	A	A
Svibanj					
TJEDAN 4	B	A	B	B	A
Svibanj					
TJEDAN 5	A	B	A	B	B

Randomizacija dana u tjednu jedne osobe



Randomizacija očiju jedne osobe



Randomizacija zajednica u regiji



Randomizacija pojedinaca u skupini

Različite moguće jedinice za nasumično razvrstavanje.

koja zahvaća oba oka, jedno se oko može nasumično izabrati za liječenje i usporediti s neliječenim okom.

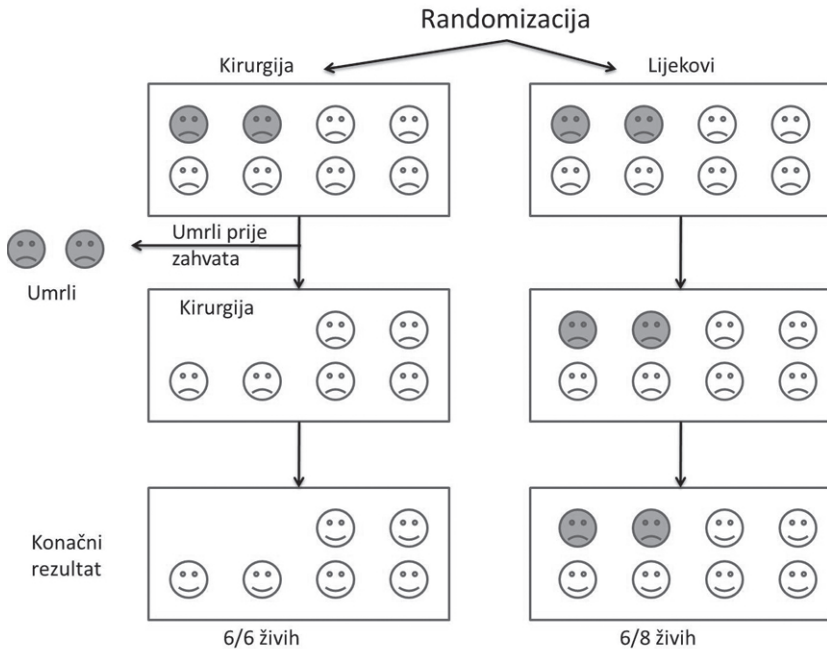
Još jedan način uporabe nasumičnog razvrstavanja jest uspoređivanje različitih postupaka liječenja koji se daju različitim populacijama ili skupinama – primjerice, svim ljudima koji dolaze u neku od brojnih ordinacija primarne prakse ili u neku bolnicu. Te su usporedbe poznate kao „randomizirana istraživanja skupina“ (engl. *cluster randomized trials*). Na primjer, da bi se procijenili učinci univerzalnog sustava zdravstvenog osiguranja u Meksiku, istraživači su sastavili 74 podudarna para „zdravstvenih područja“ – skupina ljudi koje su ukupno predstavljale 118 000 kućanstava u sedam država. Unutar svakog podudarnog para jedan je bio nasumično razvrstan u program zdravstvenog osiguranja.⁶

Međutim, nasumično se razvrstavanje daleko najčešće rabi da bi se odlučilo koji će bolesnik primiti koju terapiju.

PRAĆENJE SVIH ISPITANIKA TIJEKOM USPOREDBE TERAPIJA

Nakon što se potrudimo sastaviti poredbene skupine koje će omogućiti uspoređivanje sličnoga sa sličnim, važno je izbjeći uvođenje pristranosti zbog koje bi se mogao zanemariti napredak pojedinih pacijenata. Koliko je god to moguće, potrebno je pratiti sve pacijente razvrstane u poredbene skupine i svi trebaju biti uključeni u glavnu analizu rezultata skupine u koju su razvrstani, bez obzira na to koju su terapiju (ako su uopće primali terapiju) zaista dobili. To se zove analiza „s namjerom liječenja“ (engl. *intention-to-treat*). Ako se to ne napravi, slično se više ne uspoređuje sa sličnim.

Na prvi pogled može se činiti nelogičnim uspoređivati skupine u kojima neki pacijenti nisu primili terapiju koja im je u početku dodijeljena. Međutim, ako se taj princip zanemari, istraživanje će biti neobjektivno, a rezultati zavaravajući. Tako bolesnici koji imaju djelomično začepljenje krvnih žila koje vode krv u mozak i u kojih se počnu pojavljivati napadaji



Zašto svi randomizirani bolesnici trebaju biti uključeni u konačni ishod („s namjerom liječenja“)?

vrtočlance imaju veći rizik od prosječnog čovjeka da dožive moždani udar. Istraživači su stoga proveli istraživanje da se utvrdi može li operacija kojom se odčepi krvna žila u tih bolesnika smanjiti rizik od naknadnih moždanih udara. Sve bolesnike koji su razvrstani u skupinu koja će biti operirana, bez obzira na to hoće li bolesnici preživjeti kirurški zahvat, ispravno su usporedili s bolesnicima koji su razvrstani u skupinu bez kirurškog zahvata. Da su zabilježili učestalost moždanih udara samo u bolesnika koji su preživjeli trenutne učinke operacije, promakla bi im važna činjenica da operacija sama po sebi može prouzročiti moždani udar i smrt te bi, uz pretpostavku da je sve ostalo jednako, ispalo da preživjeli bolesnici u toj skupini imaju manje moždanih udara. To bi bila neobjektivna provjera učinaka operacije čiji rizici moraju biti uračunati u procjenu.

Ishodi liječenja kirurškim zahvatom i lijekovima koji su prikazani na slici zapravo su jednaki. Međutim, ako dvoje ljudi razvrstanih u skupinu koja treba biti kirurški liječena umre prije operacije i ako se stoga isključe iz razmatranja, usporedba tih dviju skupina bit će pristrana. Naime, takva će usporedba pokazati da se kirurgija čini boljom, iako zapravo nije.

ŠTO SE DOGODI AKO SE BOLESNICI NE PRIDRŽAVAJU TERAPIJE U KOJU SU RAZVRSTANI?

Zbog svih razloga koji su dosad objašnjeni u ovom poglavlju, zasigurno ste shvatili da objektivnu provjeru terapija treba pomno planirati. Dokumenti u kojima se navode planovi istraživanja poznati su kao istraživački protokoli. Međutim, čak ni najbolji planovi ne moraju funkcionirati baš onako kako su zamišljeni – ponekad je liječenje koje bolesnik primi različito od terapije u skupini u koju su razvrstani. Primjerice, bolesnici ne moraju uzeti terapiju onako kako je zamišljeno; ili jedna od terapija nije primijenjena zbog manjka zaliha ili nedostupnosti osoblja. Kada se otkriju takva odstupanja od protokola, nužno je razmotriti njihove posljedice i pomno ih analizirati.

Tijekom 1970-ih i 1980-ih postignut je izvanredan napredak u liječenju djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom, najčešćim oblikom leukemije u toj dobnoj skupini. Međutim, istraživače je zbunjivalo to što su se američka djeca nakon liječenja osjećala mnogo bolje nego britanska djeca koja su bila liječena istim lijekovima na potpuno isti način.⁷ Tijekom posjeta dječjem centru za karcinome u Kaliforniji, pronicljivi je britanski statističar primijetio da se američka djeca s leukemijom liječe kemoterapijom mnogo „agresivnije“ od djece u Velikoj Britaniji. Liječenje je imalo

ozbiljne nuspojave, uključujući mučninu, infekcije, anemiju, gubitak kose itd. Kada bi te nuspojave bile osobito neugodne, britanski liječnici i medicinske sestre, za razliku od američkih kolega, znali bi često smanjiti dozu ili posve obustaviti primjenu propisane terapije. Činilo se da je taj „nježniji pristup“ smanjio učinkovitost terapije te je vjerojatno prouzročio razlike u uspjehu američkog i britanskog liječenja.

KAKO POMOĆI LJUDIMA DA SE PRIDRŽAVAJU TERAPIJE KOJA IM JE DODIJELJENA

Postoji još razloga zbog kojih se terapija koju je ispitanik trebao primiti i terapija koju je ispitanik uistinu primio može razlikovati tijekom istraživanja. Takve situacije mogu zakomplicirati tumačenje učinkovitosti terapija koje se analiziraju. Sudionicima istraživanja ne smije se uskratiti terapija koja im je nužna. Kada se istražuje novi lijek za koji postoje velika očekivanja, ali koji još nije dokazan, blagotvorni učinci istražuju se objektivnom provjerom i stoga bolesnike koji sudjeluju u istraživanju treba uvjeriti da će primiti sve dokazane učinkovite oblike liječenja.

Ako ljudi znaju tko dobiva koju terapiju u istraživanju, može se pojaviti nekoliko potencijalnih sustavnih pogrešaka. Tako bolesnici i liječnici mogu smatrati da se ljudima razvrstanim u skupinu koja prima „novo“ liječenje posrećilo, i zbog toga mogu nesvjesno preuveličavati koristi od tog postupka. S druge strane, bolesnici i liječnici mogu smatrati da su ljudi koji su razvrstani u skupinu koja prima „starije“ postupke liječenja prevareni, pa zbog razočaranja mogu podcjenjivati bilo kakve pozitivne učinke. Ako znaju tko je razvrstan u koju terapiju, to također može potaknuti liječnike da nekim bolesnicima koji primaju stariji oblik liječenja počnu davati dodatnu terapiju ili skrb kako bi kompenzirali činjenicu da nisu razvrstani u skupinu koja prima novije, ali nedokazano liječenje. Primjenom takvih dodatnih terapija u bolesnika iz jedne poredbene skupine, ali ne i u bolesnika iz druge skupine, komplicira se procjena novog oblika liječenja zbog čega usporedba može postati neobjektivnom, a rezultati pogrešni. Da bi se smanjile razlike između planiranog i stvarnog liječenja, treba pokušati pripremiti novije i starije lijekove na način da imaju jednak izgled, okus i miris.

To se radi kada se liječenje s očekivanim korisnim učincima uspoređuje s liječenjem bez aktivnih sastojaka (lažno liječenje ili placebo) koji se trebaju dizajnirati tako da izgledaju, mirišu i imaju okus jednak „pravoj“ terapiji. To se naziva „zasljepljivanje“ (engl. *blinding*) ili maskiranje (engl. *masking*).

Ako je to „zasljepljivanje“ moguće postići (a postoje mnoge situacije kada to nije moguće), bolesnici iz dviju poredbenih skupina razlikovat će se samo u jednoj stvari – jesu li bili razvrstani u skupinu koja prima novu terapiju ili u skupinu bez aktivnog sastojka. Isto tako, manja je vjerojatnost da će zdravstveni djelatnici koji se brinu za bolesnike moći reći prima li njihov bolesnik novu terapiju ili ne. Ako ni liječnici ni bolesnici ne znaju koja se terapija primjenjuje, istraživanje se naziva „dvostruko slijepim“. Zbog toga su bolesnici u objema poredbenim skupinama jednako motivirani da se pridržavaju propisanog liječenja u koje su razvrstani i veća je vjerojatnost da će se kliničari koji skrbe za njih jednako ponašati prema svim pacijentima.

OBJEKTIVNO MJERENJE ISHODA LIJEČENJA

Lažni oblici liječenja (placebo) koriste se u procjeni neke terapije kako bi se osiguralo da se bolesnici i liječnici pridržavaju terapije u koju su razvrstani. Još važniji razlog za takvo „zasljepljivanje“ jest smanjenje pristranosti prilikom procjene ishoda liječenja.

Taj razlog za zasljepljivanje u istraživanjima ima zanimljivu povijest. U 18. stoljeću francuski je kralj Luj XVI. zatražio da se istraže tvrdnje Antona Mesmera, koji je tvrdio da „animalni magnetizam“ (ponekad zvan i „mesmerizam“) ima blagotvorne učinke. Kralj je htio znati nastaju li učinci animalnog magnetizma zbog neke „stvarne sile“ ili zbog „iluzije uma“. Da bi se istražio učinak te terapije, ljudima zavezanih očiju rečeno je da primaju ili da ne primaju animalni magnetizam, a zapravo se, povremeno, zbivalo obratno. Ljudi su naveli da osjećaju učinke „terapije“ jedino kada im je rečeno da ju primaju.

Za neke ishode liječenja – kao što je preživljavanje – malo je vjerojatna pristrana procjena ishoda jer nije teško utvrditi je li netko umro ili nije. Međutim, procjena većine drugih rezultata istraživanja uključivat će određenu dozu subjektivnosti jer bi ishodi trebali uključiti, a obično i uključuju, bolesnikov doživljaj simptoma poput boli i anksioznosti. Ljudi mogu imati osobne razloge zašto su skloniji jednom obliku liječenja koji se uspoređuju. Na primjer, mogu lakše uočiti znakove moguće koristi kada vjeruju da je terapija za njih dobra, a isto tako mogu biti spremniji pripisati štetne učinke terapiji koja ih zabrinjava.

Da bi se izbjegle takve česte situacije, zasljepljivanje je poželjna osobina objektivnih provjera. To znači da se oblici liječenja koji se uspoređuju moraju činiti naoko jednakima. Tako je prilikom provjere učinkovitosti

liječenja multiple skleroze sve bolesnike pregledao i liječnik koji nije znao primaju li bolesnici novi lijek ili terapiju bez aktivnog sastojka (odnosno, taj je liječnik bio „zaslijepjen“), ali isto tako i liječnik koji je znao u koju je skupinu bolesnik razvrstan (odnosno, liječnik je bio „nezaslijepjen“). Procjena koju su napravili „zaslijepjeni“ liječnici pokazala je da nova terapija nije korisna, dok je procjena „nezaslijepjenih“ liječnika pokazala da je nova terapija korisna.⁸ Opisana razlika navodi nas na zaključak da nova terapija nije bila učinkovita i da liječnici koji znaju koju terapiju prima bolesnik mogu „vidjeti ono u što vjeruju“ ili što očekuju. Zaključno, što je veći element subjektivnosti u procjeni ishoda terapije, to je poželjnije zaslijepjivanje da bi provjera liječenja bila objektivna.

Ponekad je čak moguće i zaslijepiti bolesnike o tome jesu li uopće imali pravi kirurški zahvat. Jedno takvo istraživanje provedeno je u bolesnika s osteoartritisom koljena. Pokazalo se da kirurški pristup u kojem se ispiru zglobovi zahvaćeni artritisom nema nikakve prednosti u usporedbi sa „zahvatom“ u kojem je samo zarezana koža iznad koljena pod anestezijom nakon čega su se liječnici pretvarali da ispiru zglobni prostor.⁹

Često je jednostavno nemoguće zaslijepiti bolesnike i liječnike pri usporedbi različitih oblika liječenja – primjerice, kada se uspoređuju kirurgija i liječenje lijekovima ili kada lijek ima neku karakterističnu nuspojavu. Međutim, čak i za neke ishode kod kojih su mogući pristrani zaključci – kao za određivanje uzroka smrti ili procjenu rendgenske slike – probleme je moguće izbjeći tako da ishode neovisno procjenjuju osobe koje ne znaju koje je liječenje primio pojedini bolesnik.

STVARANJE I ISTRAŽIVANJE PRETPOSTAVKI O NEOČEKIVANIM NEGATIVNIM UČINCIMA TERAPIJA

STVARANJE PRETPOSTAVKI O NEOČEKIVANIM UČINCIMA TERAPIJA

U neočekivane učinke liječenja, bilo dobre ili loše, često prvo posumnjaju zdravstveni djelatnici ili bolesnici.¹⁰ Budući da objektivne provjere liječenja koje su potrebne za dobivanje odobrenja za stavljanje lijeka na tržište uključuju tek nekoliko stotina ili nekoliko tisuća ljudi koji se liječe svega nekoliko mjeseci, u toj se prvoj fazi provjere lijeka najvjerojatnije mogu prepoznati samo nuspojave koje relativno brzo nastaju i koje su česte. Učinci koji su rijetki i kojima treba neko vrijeme da bi se razvili neće se otkriti sve dok taj postupak liječenja ne bude u široj primjeni, tijekom dužeg vremenskog razdoblja i na broju bolesnika koji je mnogo veći od broja onih koji su sudjelovali u testovima prije licenciranja.

U sve većem broju zemalja – uključujući Veliku Britaniju, Nizozemsku, Švedsku, Dansku i SAD – postoje ustanove kojima kliničari i pacijenti mogu prijaviti sumnje u nuspojave lijekova koje se onda mogu formalno istražiti.¹¹ Iako nijedan od tih sustava prijavljivanja nije bio osobito uspješan u otkrivanju važnih nuspojava lijekova, ipak je bilo iznimaka. Kada je rosuvastatin, lijek za snižavanje kolesterola, uveden u Velikoj Britaniji 2003. godine, vrlo su se brzo počela pojavljivati izvješća o pojavi rabdomiolize – ozbiljnom, rijetkom i neočekivanom neželjenom učinku lijeka na mišiće. Rabdomiolizu obilježava brza razgradnja mišića, čiji produkti mogu ozbiljno oštetiti bubrege. Daljnja istraga pokazala je da su bolesnici s najvećim rizikom od te komplikacije oni koji uzimaju visoke doze lijeka.

ISTRAŽIVANJE PRETPOSTAVKI O NEŽELJENIM UČINCIMA TERAPIJA

Za pretpostavke *o neželjenim učincima* terapija često se pokaže da se radi o lažnim uzburinama.¹⁰ Stoga se možemo upitati kako bi se slutnje o neočekivanim učincima terapija trebale istražiti da bi se saznalo jesu li učinci u koje se sumnja stvarni? Testovi kojima se potvrđuju ili odbacuju sumnje u neočekivane učinke moraju slijediti ista načela kao studije kojima se prepoznaju poželjni očekivani učinci liječenja. A to znači izbjegavanje pristrane usporedbe, osiguravanje da se „slično uspoređuje sa sličnim“ i provedba istraživanja na odgovarajućem broju ispitanika.

Kao i s očekivanim učincima liječenja, neočekivani negativni učinci liječenja koji su dramatični lakše se prepoznaju i potvrđuju nego manje upadljivi negativni učinci. Ako je pretpostavljeni neočekivani ishod liječenja inače vrlo neuobičajen, ali se uoči da se prilično često javlja nakon primjene određene terapije, obično će i kliničari i bolesnici uočiti da nešto nije u redu. Krajem 19. stoljeća švicarski je kirurg Theodor Kocher saznao od liječnika obiteljske medicine da je jedna od djevojčica čiju je gušu štitnjače Kocher bio uklonio prije nekoliko godina postala sumorna i bezvoljna. Kada je pomnije pregledao tu pacijenticu i druge kojima je ranije uklonio gušu, otkrio je da potpuno uklanjanje povećane štitne žlijezde uzrokuje kretenezam i miksedem – rijetke, ozbiljne probleme koji, kao što nam je danas poznato, nastaju zbog manjka hormona koje stvara štitna žlijezda.¹² Sumnja u neočekivane učinke talidomida (pogledajte 1. poglavlje, str. 4-5) lako se potvrdila jer je povezanost uporabe lijeka u trudnoći i rođenja djece bez udova bila dramatična. Za takve se abnormalnosti prethodno gotovo nije ni čulo.

PROGRAM ŽUTE KARTICE

Program žute kartice (engl. *The Yellow Card Scheme*) pokrenut je u Velikoj Britaniji 1964. godine nakon što je talidomidska tragedija istaknula važnost praćenja problema koji nastaju nakon što se lijek odobri. Nuspojave lijekova prijavljuju se i šalju Regulatornoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (engl. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* – MHRA), koja analizira prikupljene rezultate. Svake godine MHRA prima više od 20 000 prijava o mogućim nuspojavama. U početku su samo liječnici mogli prijavljivati nuspojave, a zatim se počelo poticati i sestre, farmaceute, mrtvozornike, zubare, radiografe i optometričare da to čine. Od 2005. godine pozivaju se i pacijenti i njegovatelji da prijave potencijalne nuspojave. Prijave o nuspojavama mogu se ispuniti na internetu, na mrežnoj stranici www.yellowcard.gov.uk, a mogu se poslati i poštom ili prijaviti telefonom.

Jedan je pacijent svoje iskustvo ovako opisao: „Mogućnost prijave nuspojave Programom žute kartice daje vam kontrolu. To znači da izravno možete prijaviti nuspojave, bez da čekate prezaposlene zdravstvene djelatnike da to naprave... Pacijenti su stavljani u središte zdravstvene skrbi. To je kvantni iskorak u uključivanju pacijenata u zdravstvo i označava korak naprijed i značajnu promjenu stava.“

Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. In: *Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know*. London: MHRA, 2008. Dostupno na www.mhra.gov.uk.

Manje dramatični neočekivani učinci liječenja ponekad se uoče tijekom randomiziranih istraživanja osmišljenih za procjenu relativnih vrijednosti drugih oblika liječenja. Randomizirana usporedba dvaju antibiotika koji se daju novorođenčadi za sprječavanje infekcija otkrila je da jedan od lijekova ometa razgradnju bilirubina, otpadnog produkta iz jetre. Nakupljanje bilirubina u krvi dovelo je do oštećenja mozga u djece koja su primila jedan od dvaju uspoređivanih antibiotika.¹³

Ponekad dodatne analize dovršenih randomiziranih istraživanja mogu omogućiti prepoznavanje manje dramatičnih nuspojava. Nakon što se pokazalo da je dietilstilbestrol koji su uzimale trudnice poslije prouzročio karcinome kod određenog broja njihove ženske djece, počelo se nagađati o drugim mogućim nuspojavama. Nove nuspojave uočene su nakon što su obavljani razgovori s djecom žena koje su sudjelovale u kontroliranim

istraživanjima. Ta su naknadna istraživanja otkrila genitalne abnormalnosti i neplodnost u muškaraca, kao i u žena. Kada se nedavno posumnjalo da rofekoksib (Vioxx), novi lijek za artritis, uzrokuje srčane udare, detaljniji je pregled rezultata iz relevantnih randomiziranih istraživanja pokazao da lijek doista ima taj neželjeni učinak (pogledajte 1. poglavlje, str. 6-7).¹⁴

Kada se istražuju pretpostavke o neočekivanim učincima terapija, praćenje pacijenata koji su sudjelovali u randomiziranim istraživanjima očito je vrlo poželjan način da se osigura da će slično biti uspoređivano sa sličnim. Nažalost, osim ako su za to prethodno osigurana sredstva, to je malokad moguće. Istraživanje naznaka o mogućim neželjenim učincima terapija bio bi manji problem kada bi se rutinski prikupljali kontaktni podatci sudionika u randomiziranim istraživanjima. U tom bi se slučaju oni mogli naknadno ponovno kontaktirati i zamoliti za dodatne informacije o njihovom zdravlju.

Istraživanje pretpostavljenih negativnih posljedica liječenja jednostavnije je kada se pretpostavljeni negativni učinci odnose na potpuno drugi zdravstveni problem u odnosu na onaj za koji je terapija propisana.¹⁵ Kada je dr. Spock preporučio da djecu treba polijegati na trbuh kada ih se stavlja na spavanje, ta je preporuka vrijedila za svu djecu, a ne samo za onu za koju se vjerovalo da su pod većim prosječnim rizikom od iznenadne dojenačke smrti (pogledajte 2. poglavlje, str. 13-14). Nedostatak bilo kakve veze između propisanog savjeta („stavite djecu spavati na trbuh“) i pretpostavljene posljedice takvog savjeta pomogla je ojačati zaključak da uočena povezanost između propisanog savjeta i iznenadne dojenačke smrti predstavlja uzrok i posljedicu.

Naprotiv, istraživanje pretpostavki da lijekovi propisani za depresiju mogu izazvati povećanje suicidalnih promišljanja koja ponekad prate depresiju, predstavlja mnogo veći izazov. Osim ako ne postoje randomizirane usporedbe sumnjivog lijeka s drugim načinima liječenja depresije, teško je pretpostaviti da su ljudi koji su uzimali i koji nisu uzimali lijekove dovoljno slični da bi bila moguća pouzdana usporedba.¹⁶

KLJUČNE PORUKE

- Potrebna je objektivna provjera postupaka liječenja jer bismo inače ponekad zaključili da je liječenje učinkovito i kada zapravo nije, i obratno.
- Usporedbe su temelj svih objektivnih provjera postupaka liječenja.
- Kada se uspoređuju terapije (ili kada se uspoređuje terapija s izostankom bilo kakvog liječenja), nužno je primijeniti načelo usporedbe „sličnoga sa sličnim“.
- Nužno je pokušati smanjiti pristranost u procjeni ishoda liječenja.

7. IGRA SLUČAJNOSTI NE SMIJE SE ZANEMARITI

IGRA SLUČAJNOSTI I ZAKON VELIKIH BROJEVA

Vjerodostojni dokazi o učincima liječenja oslanjaju se na sprječavanje pristranosti (i rješavanje pristranosti u istraživanjima u kojima nisu spriječene). Kada te značajke nisu ugrađene u objektivnu provjeru, nijedna manipulacija rezultata istraživanja ne može riješiti probleme koji će ostati, kao ni njihove opasne – i ponekad smrtonosne – posljedice (pogledajte 1. i 2. poglavlje). Čak i kada su mjere koje se poduzmu za smanjenje pristranosti uspješne, čovjeka još uvijek može zavarati igra slučajnosti.

Svima je jasno da ako se novčić ponavljano baca, nije uopće rijetkost vidjeti „nizove“ od pet ili više glava ili pisama, jedan iza drugog. I svakom je jasno da se, što se novčić više baca, povećava vjerojatnost da će u konačnici biti jednak broj glava i pisama.

Kada se uspoređuju dva načina liječenja, bilo kakve razlike u rezultatima jednostavno mogu biti posljedica ove igre slučajnosti. Recimo da 40% bolesnika umre nakon terapije A, u usporedbi sa 60% sličnih bolesnika koji umru nakon primanja terapije B. Tablica 1 pokazuje što se može očekivati kada 10 bolesnika primi svaki od tih dvaju načina liječenja. Razlika u broju smrti između dviju terapija izražava se kao „omjer rizika“ (engl. *risk ratio*). Omjer rizika u ovom slučaju jest 0,67.

Je li razumno na temelju tih malih brojeva zaključiti da je terapija A bolja od terapije B? Vjerojatno nije. Neki ljudi mogu imati bolje ishode u jednoj skupini u odnosu na drugu jednostavno zbog slučajnosti. Kada bi se

usporedba ponovila u drugim malim skupinama pacijenata, broj umrlih u svakoj skupini mogao bi se obrnuti (6 naspram 4) ili ispasti isti (5 naspram 5) ili pokazati neki drugi omjer – samo zbog slučajnosti.

	TERAPIJA A	TERAPIJA B	OMJER RIZIKA (A:B=)
BROJ UMRLIH	4	6	(4:6=) 0,67
OD (UKUPAN BROJ)	10	10	

Tablica 1. Omogućuje li ovo malo istraživanje pouzdanu procjenu razlike između terapije A i terapije B?

Međutim, što biste očekivali kada bi isti udio bolesnika u svakoj terapijskoj skupini (40% i 60%) umro nakon što bi 100 bolesnika primilo svaki od ovih oblika liječenja (tablica 2)? Iako je mjera razlike (omjer rizika) potpuno jednaka (0,67) kao u usporedbi prikazanoj u tablici 1, ipak je 40 smrti uspoređeno sa 60 smrti daleko impresivnija razlika nego 4 u usporedbi sa 6 i manja je vjerojatnost da odražava igru slučajnosti. Stoga, da bi se izbjegle zabune koje nastaju zbog igre slučajnosti tijekom uspoređivanja učinaka liječenja, zaključci se moraju temeljiti na proučavanju dovoljno velikog broja bolesnika koji umru ili im se stanje pogorša, poboljša ili oстане jednako. To se ponekad zove „zakonom velikih brojeva“.

	TERAPIJA A	TERAPIJA B	OMJER RIZIKA (A:B=)
BROJ UMRLIH	40	60	(40:60=) 0,67
OD (UKUPAN BROJ)	100	100	

Tablica 2. Omogućuje li ovo istraživanje umjerene veličine pouzdanu procjenu razlike između terapije A i terapije B?

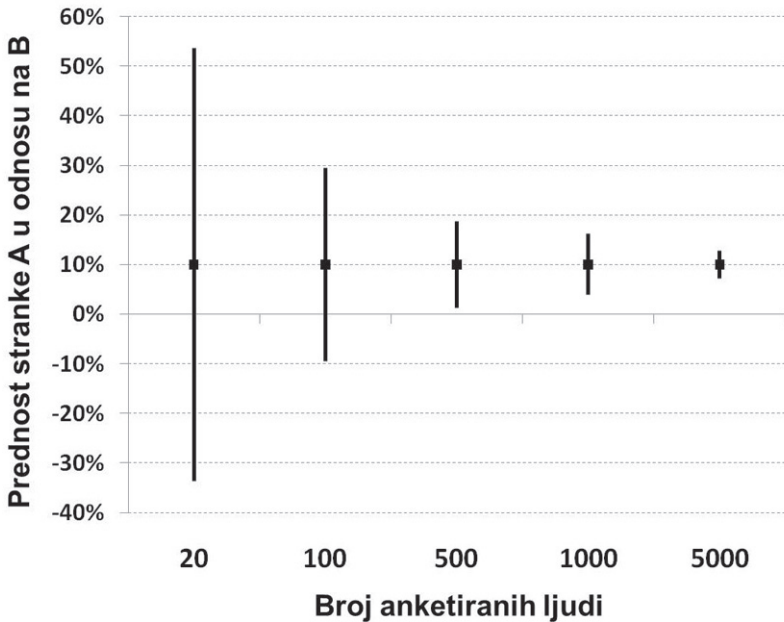
PROCJENJIVANJE ULOGE KOJU SLUČAJNOST MOŽE IGRATI U OBJEKTIVNOJ PROVJERI

Igra slučajnosti može nas navesti na dvije vrste pogrešaka prilikom tumačenja rezultata objektivne provjere liječenja: možemo ili pogrešno zaključiti da postoje stvarne razlike u ishodima liječenja kada one ne postoje

ili da nema razlika kada one zapravo postoje. Što je veći broj ishoda liječenja koji se promatraju, manja je vjerojatnost da ćemo se tako zavarati.

Budući da usporedbe liječenja ne mogu uključiti baš svakoga tko je imao ili će imati bolest koja se liječi, nikada neće biti moguće u potpunosti utvrditi „pravu razliku“ između terapija. Umjesto toga, studije trebaju proizvesti najbolju moguću pretpostavku o vjerojatnosti stvarne razlike.

Pouzdanost procijenjenih razlika često se označava „rasponom pouzdanosti“ (engl. *confidence interval*) koji daje raspon unutar kojeg se najvjerojatnije nalaze stvarne razlike. Većini je ljudi vjerojatno poznat koncept raspona pouzdanosti, iako možda ne pod tim imenom. Na primjer, neposredno prije izbora anketa javnog mnijenja može pokazati da stranka A ima 10 postotnih bodova prednosti u odnosu na stranku B, ali će izvješće često tada istaknuti da bi razlika između stranaka mogla biti manja, odnosno do 5 bodova, ili veća, odnosno do 15 bodova, zbog statističke pogreške. Taj „raspon pouzdanosti“ pokazuje da se prava razlika između stranaka najvjerojatnije nalazi negdje između 5 i 15 postotnih bodova. Što



95%-tni raspon pouzdanosti (CI) o razlici između stranke A i stranke B sužava se povećanjem broja anketiranih ljudi.

se anketira veći broj ljudi, manja će biti nesigurnost u točnost rezultata i stoga će biti uži raspon pouzdanosti povezan s procjenom razlike.

Kao što je moguće procijeniti stupanj nesigurnosti za procijenjenu razliku u udjelu glasača koji podupiru dvije političke stranke, tako je moguće procijeniti stupanj nesigurnosti za procijenjenu razliku u udjelu bolesnika čije se zdravlje poboljšava ili pogoršava nakon dviju vrsta liječenja. Tu također vrijedi isto pravilo – veći broj promatranih ishoda liječenja, primjerice, kada se uspoređuje učinak dvaju lijekova na oporavak nakon srčanog udara, sužava raspon pouzdanosti koji okružuje procjene o razlikama rezultata liječenja. U rasponu pouzdanosti „uže je bolje“.

Raspon pouzdanosti obično je popraćen naznakom o tome koliko sigurni možemo biti da se prave vrijednosti nalaze unutar prikazanog raspona procjene. Primjerice „95%-tni interval pouzdanosti“ znači da možemo biti 95% sigurni da se prave vrijednosti, bez obzira na to što procjenjujemo, nalaze unutar raspona intervala pouzdanosti. To znači da postoji vjerojatnost da će za 5 od 100 (5%) slučajeva „prave“ vrijednosti biti izvan tog raspona.

ŠTO ZNAČI „ZNAČAJNA RAZLIKA“ IZMEĐU RAZLIČITIH NAČINA LIJEČENJA?

To može biti trik-pitanje jer „značajna razlika“ može imati nekoliko značenja. Prvo, može značiti razliku koja je doista važna za bolesnika. Međutim, kada autori izvješća o istraživanju navedu da postoji „značajna razlika“, obično se to odnosi na „statističku značajnost“. A „statistički značajne razlike“ nisu nužno značajne u svakodnevnom smislu te riječi. Razlika između načina liječenja za koju je vrlo malo vjerojatno da je rezultat slučajnosti – „statistički značajna razlika“ – može imati malo ili nimalo praktične važnosti.

Uzmite za primjer sustavni pregled randomiziranih istraživanja u kojem su se usporedila iskustva desetaka tisuća zdravih muškaraca koji su uzimali aspirin jednom dnevno s iskustvom desetaka tisuća drugih zdravih muškaraca koji nisu uzimali aspirin. Navedeni je sustavni pregled utvrdio nižu stopu srčanog udara u onih koji su uzimali aspirin i uočena je razlika bila „statistički značajna“ – odnosno, bilo je malo vjerojatno da je dobiveni rezultat nastao slučajno. Ali to ne znači da taj rezultat nužno ima praktičnu

ŠTO ZNAČI „STATISTIČKI ZNAČAJNO“?

„Iskreno, to je nezgodan koncept. Može nam reći je li razlika između lijeka i placeba ili između očekivanog trajanja života u dvjema skupinama ljudi samo rezultat igre slučaja... To znači da je iznimno malo vjerojatno da se razlika, u onoj mjeri u kojoj je opažena, pojavila sasvim slučajno.

Statističari koriste standardne razine za „malo vjerojatno“. Obično koriste razinu značajnosti od 5% (koja se ponekad piše kao $p=0,05$). U ovom slučaju kaže se da je razlika „značajna“ jer je vjerojatnost slučajne pojave manja od 1 u 20.“

Spiegelhalter D, citiran u: *Making Sense of Statistics*. 2010.

Dostupno na: www.senseaboutscience.org.

važnost. Ako zdravi muškarci već imaju veoma malu vjerojatnost od nastanka srčanog udara, uzimanje lijeka da se ta vjerojatnost dodatno smanji može biti neopravdano, osobito zbog toga što aspirin ima nuspojave od kojih neke – kao krvarenje – mogu biti smrtonosne.¹ Temeljem dokaza iz sustavnog pregleda možemo procijeniti sljedeće: ako 1 000 muškaraca uzima jedan aspirin na dan tijekom 10 godina, petorica njih izbjegla bi srčani udar tijekom tog vremena, ali bi trojica razvila teško krvarenje.

DOBIVANJE DOVOLJNO VELIKIH BROJEVA ZA OBJEKTIVNU PROVJERU POSTUPAKA LIJEČENJA

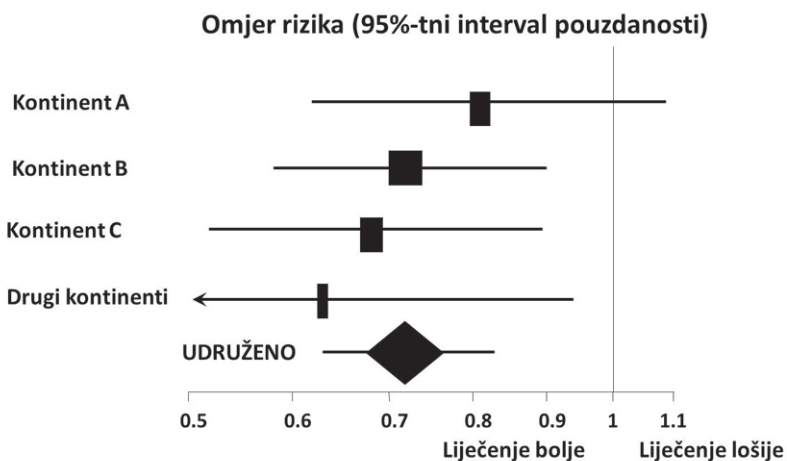
Ponekad je u istraživanjima kojima se provjeravaju terapije moguće dobiti dovoljno velike brojeve iz studija provedenih u jednom ili dvama centrima. Međutim, da bi se dobili pouzdani dokazi za procjenu utjecaja terapije na rijetke ishode kao što je smrt, obično je potrebno u istraživanje uključiti pacijente u mnogim centrima, a često i u mnogim zemljama. Primjerice, istraživanje u kojem je sudjelovalo 10 000 pacijenata iz 13 zemalja pokazalo je da su steroidni lijekovi smrtonosni kada se daju ljudima s ozbiljnim ozljedama mozga, a radi se o terapiji koja se koristila više od trideset godina.² U drugoj objektivnoj provjeri koju je organizirala ista istraživačka skupina istraživanje koje je uključilo 20 000 pacijenata u 40 zemalja pokazalo je da jeftini lijek zvan traneksaminska kiselina smanjuje broj smrti izazvanih krvarenjem nakon ozljede.³ Ova su istraživanja bila osmišljena

tako da se umanje potencijalne pristranosti kao i dvojbe koje su posljedica igre slučaja, stoga predstavljaju primjer dobro provedenih istraživanja koja nam pružaju visokokvalitetne dokaze vrlo važne za zdravstvenu skrb širom svijeta. Nije stoga čudno što je u anketi koju je organizirao časopis *British Medical Journal* drugo od tih dvaju randomiziranih istraživanja proglašeno najvažnijim istraživanjem 2010. godine.

Donja slika temelji se na podacima koje nam je ljubazno ustupila nagrađena istraživačka skupina kako bismo prikazali koliko je važno informacije o učincima liječenja temeljiti na što većem broju informacija kako bismo smanjili rizik od zavaravanja igrom slučaja. Dijamant na dnu slike predstavlja ukupan rezultat istraživanja traneksaminske kiseline. Pokazuje da lijek smanjuje broj smrti od krvarenja za gotovo 30% (omjer rizika je nešto iznad 0,7).

Opisani zbirni rezultat pruža najpouzdaniju procjenu učinka analiziranog lijeka, iako procjene iz centara na kontinentu A pokazuju manje očit učinak (koji nije statistički značajan i najvjerojatnije podcjenjuje pravi učinak), a

Smrt zbog krvarenja



Učinci traneksaminske kiseline na smrtnost među traumatološkim bolesnicima sa značajnim krvarenjem, ukupno i po kontinentu ispitanika (neobjavljeni podaci iz studije CRASH-2: *Lancet* 2010;376:23-32).

procjene iz centara u kategoriji „Drugi kontinenti“ pokazuju veći učinak (što je najvjerojatnije precjenjivanje).

Na gotovo isti način na koji se igra slučaja može smanjiti ako se spoje podatci iz mnogih centara u multinacionalnom istraživanju, rezultati iz sličnih, ali odvojenih studija mogu se ponekad statistički združiti – u procesu poznatom kao „metaanaliza“ (pogledajte također 8. poglavlje). Iako su metode za metaanalizu statističari razvili prije mnogo godina, tek su se 1970-ih počele češće koristiti, najprije među istraživačima iz društvenih znanosti u SAD-u, a nakon toga i među znanstvenicima u medicini. Do kraja 20. stoljeća metaanaliza je postala široko prihvaćena kao važna sastavnica objektivne provjere učinaka liječenja.

Primjerice, u pet različitih zemalja zasebno je organizirano i financirano pet istraživanja da bi se analiziralo neriješeno pitanje staro 60 godina: „Koliko treba biti razina kisika u krvi da bi se postigla najveća vjerojatnost da će prijevremeno rođeno dijete preživjeti bez većih oštećenja?“ Ako je razina kisika u krvi prevelika, djeca mogu oslijepiti; ako je preniska, djeca mogu umrijeti ili razviti cerebralnu paralizu. Čak i u te krhke djece razlike koje nastaju zbog različitih razina kisika najvjerojatnije su skromne i zbog toga su nužni veći brojevi ispitanika da bi se razlike otkrile. Stoga su se skupine istraživača odgovorne za svako od tih pet istraživanja dogovorile da će spojiti rezultate iz svojih studija kako bi dobili pouzdanije procjene nego što bi to mogla pojedinačno dati svaka od tih studija.⁴

KLJUČNA PORUKA

- Igra slučajnosti mora se uzeti u obzir tako što će se procijeniti pouzdanost i zatim ugraditi u kvalitetu i kvantitetu dostupnih dokaza.

8. PROCJENJIVANJE SVIH VAŽNIH, POUZDANIH DOKAZA

JE LI JEDNA STUDIJA IKAD DOVOLJNA?

Odgovor je jednostavan: gotovo nikada. Vrlo će rijetko jedna objektivna usporedba terapija dati dovoljno pouzdanih dokaza na kojima će se temeljiti odluke o izboru terapije. Međutim, to se ponekad zaista dogodi. Takve malobrojne pojedinačne studije uključuju jednu koja pokazuje da uzimanje aspirina tijekom srčanog udara smanjuje rizik od prijevremene smrti;¹ druga jasno pokazuje da je davanje steroida ljudima s akutnom traumatskom ozljedom mozga smrtonosno (pogledajte niže i 7. poglavlje, str. 89-91), a treća dokazuje da je kofein jedini poznati lijek koji može spriječiti cerebralnu paralizu u prijevremeno rođene djece (pogledajte 5. poglavlje, str. 56). Obično je, međutim, pojedinačna studija samo jedna od nekoliko usporedbi koje postavljaju isto ili slična pitanja. Stoga se dokazi iz pojedinačnih studija trebaju procijeniti zajedno s dokazima iz drugih, sličnih studija.

Jedan od pionira objektivne provjere terapija, britanski statističar Austin Bradford Hill, kazao je 1960-ih godina da bi izvješća o istraživanju trebala odgovarati na četiri pitanja:

- Zašto ste započeli?
- Što ste napravili?
- Što ste našli?
- Što to uopće znači?

ZAŠTO STE ZAPOČELI?

„Malo je načela koja su značajnija za znanstvenu i etičku vrijednost kliničkog istraživanja od onog da istraživanja trebaju postavljati pitanja na koja treba odgovoriti i da su ustrojena na način koji će proizvesti odgovor koji će nešto značiti. Preduvjet za bilo koji od tih ciljeva jest prikladno upoznavanje s relevantnim ranijim istraživanjima... Nepotpuna slika o prethodnim dokazima krši implicitni etički ugovor sa sudionicima istraživanja da su informacije koje nam daju nužne i da će pomoći drugima.“

Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2011;154:50-55.

Ta ključna pitanja danas su jednako važna, ali ipak se često na njih neprikladno odgovara ili ih se potpuno zanemaruje. Odgovor na zadnje pitanje – *Što to znači?* – osobito je važan jer će najvjerojatnije utjecati na odluke o liječenju i na buduća istraživanja.

Uzmite primjer kratka, jeftina liječenja steroidnim lijekovima koji su se davali ženama za koje se očekivalo da će prijevremeno roditi. Prva objektivna provjera tog postupka koja je objavljena 1972. godine pokazala je da terapija majki steroidima smanjuje vjerojatnost da će njihova djeca umrijeti. Deset godina kasnije provedena su još neka istraživanja, ali bila su mala i pojedinačni su rezultati bili zbunjujući jer se ni u jednom od njih nije sustavno uzelo u obzir sve što je utvrđeno u ranijim, sličnim istraživanjima. Da je to učinjeno, bilo bi jasno da se već nakupilo dovoljno čvrstih dokaza o blagotvornom učinku lijekova. Budući da to nije učinjeno sve do 1989. godine, većina porodničara, babica, pedijatar i neonatoloških sestara nije u međuvremenu shvatila da je postupak toliko učinkovit. Zbog toga su deseci tisuća prijevremeno rođene djece nepotrebno patili i umirali.²

Da bi se odgovorilo na pitanje „Što to znači?“ , dokaz iz određene objektivne provjere pomoću usporedbe mora se tumačiti zajedno s dokazima iz drugih, sličnih objektivnih usporedbi. Pisanje o rezultatima novih istraživanja bez njihova tumačenja u svjetlu drugih relevantnih dokaza koji su sustavno pregledani može odgoditi prepoznavanje i korisnih i štetnih oblika liječenja i potaknuti nepotrebna istraživanja.

SAŽIMANJE INFORMACIJA IZ VIŠE ISTRAŽIVANJA

Prije više od sto godina predsjednik Britanske udruge za promicanje znanosti (engl. *British Association for the Advancement of Science*), Lord Rayleigh, komentirao je zašto je potrebno da se rezultati novog istraživanja stave u kontekst s drugim relevantnim dokazima:

„Da se znanost sastoji ni od čega drugog osim napornog prikupljanja činjenica, kako se ponekad pretpostavlja, vrlo bi se brzo prestala kretati, pregažena svojom vlastitom težinom... Stoga su nužna dva usporedna procesa, primanje novog materijala, kao i probavljanje i usvajanje starog i, budući da su oba nužna, možemo poštedjeti sami sebe rasprava o njihovoj relativnoj važnosti... Rad koji zaslužuje, ali bojim se da ne dobiva uvijek najviše zasluga, jest onaj u kojemu su otkriće i objašnjenje objedinjeni, u kojem nisu predstavljene samo nove činjenice nego je naglašena i njihova povezanost sa starima.“

Rayleigh, Lord. U: *Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884*. London: John Murray, 1884: str. 3-23.

SUSTAVNI PREGLEDI SVIH VAŽNIH, POUZDANIH DOKAZA

Lako je utvrditi da trebamo razmotriti rezultate jedne studije zajedno s drugim relevantnim, pouzdanim dokazima, ali to je iz više razloga veliki izazov. Pregledni su članci važni jer bi se ljudi trebali moći osloniti na njih, a to znači da se moraju napraviti sustavno, jer inače mogu dovesti do pogrešnih zaključaka.

Sustavni pregledi koji odgovaraju na naizgled ista pitanja o postupcima liječenja mogu donijeti različite zaključke. Ponekad je to stoga jer su postavljena pitanja neznatno različita ili zato što su istraživači primijenili drukčije metode, a ponekad i zbog toga što su istraživači uveli „spin“ u svoje zaključke. Zato je važno pronaći pregledne članke koji postavljaju pitanja o postupcima liječenja koji se podudaraju s onim što nas zanima; za koje je najveća vjerojatnost da su pripremljeni tako da uspješno smanjuju učinak pristranosti i igru slučajnosti; i koji daju objektivne zaključke koji su odraz predstavljenih dokaza.

VAŽNOST SUSTAVNIH PREGLEDA

„Sustavni pregledi literature i metaanalize postaju sve važniji u zdravstvu. Kliničari ih čitaju da bi održali korak s istraživanjima u svojem području, a često se rabe i kao početne točke za razvoj smjernica za kliničku praksu. Agencije koje financiraju istraživanja mogu zatražiti sustavni pregled kao potvrdu opravdanosti za daljnja istraživanja, a neki se medicinski časopisi također kreću u tom smjeru. Kao u svim istraživanjima, vrijednost sustavnog pregleda ovisi o onom što je učinjeno, što je pronađeno i o jasnoći prikaza. Poput drugih publikacija, kvaliteta prikaza u sustavnim pregledima varira, što ograničava mogućnost čitatelja da procijene njihove snage i slabosti.“

Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (www.equator-network.org), 2009.

SMANJENJE PRISTRANOSTI U SUSTAVNIM PREGLEDIMA

Baš kao što pristranosti mogu negativno utjecati na objektivne provjere postupaka liječenja i dovesti do pogrešnih zaključaka, isto tako mogu utjecati i na sustavne preglede dokaza. Primjerice, istraživači mogu jednostavno izabrati ona istraživanja za koja znaju da će poduprijeti tvrdnje o liječenju koje im odgovara.

Da bi se izbjegli ti problemi, plan za izradu sustavnih pregleda literature, baš kao i plan za pojedina istraživanja, treba unaprijed postaviti u protokolu istraživanja. U protokolima treba jasno navesti koje će mjere istraživači poduzeti da smanje pristranosti i utjecaj igre slučajnosti tijekom postupka izrade sustavnog pregleda. To znači da će u protokolu biti navedeno koja će pitanja o liječenju pregled postaviti; kriterije uključivanja studija u sustavni pregled; načine na koje će se pronaći prikladne studije i koji će se koraci napraviti da se smanje pristranosti u izboru studija koje će se uključiti u sustavni pregled i u analizu podataka.

PRONALAZENJE SVIH VAŽNIH DOKAZA ZA SUSTAVNE PREGLEDE

Pronalaženje svih važnih dokaza za sustavne preglede – bez obzira na jezik ili format relevantnih istraživanja – uvijek predstavlja popriličan izazov, između ostaloga i zbog toga što neki važni dokazi nisu javno

objavljeni. Podatci o istraživanjima ne objavljuju se uglavnom zbog toga što ih istraživači nisu napisali ili nisu poslali rezultate svojih istraživanja na objavljivanje jer su bili razočarani njima, a farmaceutske tvrtke odbacuju studije u kojima se ne favoriziraju njihovi lijekovi. Časopisi također znaju biti pristrani i odbiti članke o istraživanjima koje su zaprimili jer njihove rezultate ne smatraju dovoljno „uzbudljivima“.³

Pristrano selektivno objavljivanje (engl. *under-reporting*) istraživanja neznanstveno je i neetično i danas je općenito prihvaćeno da je to ozbiljni problem. Naročito je moguće navesti na pogrešni zaključak ljude koji pokušavaju odlučiti koje će oblike liječenja koristiti jer je manja vjerojatnost da će se objaviti istraživanja koja su dala „razočaravajuće“ ili „negativne“ rezultate, dok istraživanja s „uzbudljivim“ rezultatima imaju veću vjerojatnost od drugih da će se objaviti.

Broj svih studija koje se nikad ne objave iznimno je velik: najmanje polovina svih kliničkih istraživanja nikad se ne objavi u cijelosti. To selektivno objavljivanje istraživanja pristrano je i odnosi se na velika, kao i na mala klinička istraživanja. Jedna od mjera koje su poduzete da bi se počeo rješavati taj problem jest uspostava sustava za registriranje istraživanja prije nego započnu te poticanje istraživača da objave protokole svojih studija.³

Pristrano selektivno objavljivanje istraživanja može biti i smrtonosno. Pohvale zaslužuje nekolicina britanskih istraživača koji su 1993. godine odlučili objaviti rezultate kliničkog istraživanja koje je provedeno 13 godina ranije. Radilo se o novom lijeku za smanjenje poremećaja srčanog ritma u bolesnika koji su doživjeli srčani udar. Devet bolesnika umrlo je nakon primanja lijeka, dok je samo jedan umro u poredbenoj skupini.

„Kada smo proveli istraživanje 1980. godine“, napisali su, „mislili smo da je povećana stopa smrtnosti u skupini koja je primala lijek rezultat slučajnosti... Razvoj lijeka [lorkainida] napušten je zbog komercijalnih razloga i stoga ta studija nikada nije bila objavljena; sada je to dobar primjer pristranosti u publiciranju (engl. *publication bias*). Rezultati opisani ovdje ... mogli su poslužiti kao rano upozorenje o nevoljama koje nas čekaju.“⁴ Moguće „nevolje“ koje su spominjali odnosile su se na lijek sličan onom koji su oni testirali, a koji je na vrhuncu svoje uporabe izazvao prijevremenu smrt desetaka tisuća ljudi svake godine samo u SAD-u (pogledajte 2. poglavlje, str. 14-15).⁵

MEDICINA UTEMELJENA NA TRŽIŠNOJ PROMOCIJI

„Interni dokumenti farmaceutske industrije pokazuju da dokazi koji su dostupni javnosti ne predstavljaju uvijek točne podatke koji stoje iza njihovih lijekova. Industrija i njezine tvrtke za medicinsko komuniciranje navode da publiciranje u medicinskoj literaturi primarno služi interesima tržišne promocije. Stoga su izostavljanje ili izobličavanje negativnih podataka, kao i „pisanje iz sjene“ (engl. *ghostwriting*) (pogledajte 10. poglavlje, str. 124-125) postali alati koji im pomažu da prilagode publikacije u medicinskim časopisima na način koji će omogućiti što bolju prodaju proizvoda. Također se i širenje spektra dijagnoza radi veće prodaje lijeka (engl. *disease mongering*) i tržišno prilagođavanje liječnicima radi većeg propisivanja određenih proizvoda koriste za povećanje profita. Iako je medicina utemeljena na dokazima plemenit ideal, nama se čini da je medicina utemeljena na tržišnoj promociji trenutna realnost.“

Spielmanns GI, Parry PI. From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. *Journal of Bioethical Inquiry* 2010;7(1):13-29. Dostupno na: <http://tinyurl.com/Spielmanns>.

KAKO SMANJITI IGRO SLUČAJNOSTI U SUSTAVNIM PREGLEDIMA

U 7. poglavlju (str. 91) objasnili smo kako se igra slučajnosti može smanjiti sintezom podataka iz sličnih, ali zasebnih istraživanja – procesom poznatim kao metaanaliza. Prikazali smo primjer pet studija napravljenih u pet različitih zemalja koje su zasebno organizirane i financirane da bi se riješio problem star 60 godina o minimalnoj razini kisika u krvi prijevremeno rođene djece koja je potrebna kako bi se povećala vjerojatnost da će preživjeti bez većeg oštećenja. Taj je primjer pokazao da se proces sinteze dokaza može planirati *prije* nego su dostupni rezultati istraživanja, ali se isti proces može provesti i *nakon* što je skupina sličnih studija već završena.

Primjerice, 1974. godine jedan je švedski liječnik napravio sustavni pregled studija koje su uspoređivale rezultate kirurgije karcinoma dojke, sa ili bez radioterapije.⁶ U svim je studijama pronašao veću vjerojatnost da će žene umrijeti ako primaju radioterapiju. Kada je pomoću metaanalize napravio statističku sintezu svih dokaza, postalo je jasno da je malo vjerojatno da je ta povećana smrtnost posljedica slučajnosti. Naknadno je detaljnijim analizama, temeljenim na dokazima prikupljenim od

pojedinačnih pacijenata, potvrđeno da radioterapija korištena u to doba doista povećava smrtnost.⁷ Prepoznavanje tog problema dovelo je do razvoja sigurnije prakse.

PREPOZNAVANJE INTERESA I TRIKOVA U SUSTAVNIM PREGLEDIMA

Što ako autori sustavnih pregleda imaju druge interese koji mogu utjecati na izvedbu ili tumačenje njihova sustavnog pregleda? Možda su autori preglednog članka dobili novac od tvrtke koja proizvodi novi oblik liječenja koji se ispituje. Kada se radila procjena dokaza za učinak ulja žutog noćurka na ekcem, autori sustavnog pregleda koji su bili povezani s proizvođačem donijeli su daleko povoljnije zaključke o tom obliku liječenja nego oni koji nisu imali takve komercijalne interese (pogledajte 2. poglavlje, str. 18-19). Međutim, komercijalni interesi nisu jedino što može dovesti do pristranih sustavnih pregleda. Svi imamo predrasude koje mogu dovesti do toga – kako istraživači, tako i zdravstveni djelatnici i pacijenti.

Međutim, ono što je razočaravajuće jest da ljudi s različitim interesima ponekad iskorištavaju pristranosti da bi prikazali liječenje boljim nego što doista jest (pogledajte također 10. poglavlje).⁸ To se događa kada neki istraživači – obično zbog komercijalnih razloga, ali ne uvijek – namjerno zanemaruju postojeće dokaze. Oni osmišljavaju istraživanje, analiziraju i pišu o istraživanju na takav način koji im omogućuje da prikažu svoje rezultate o određenoj terapiji u povoljnom svjetlu. To se dogodilo 1990-ih kada je proizvođač lijeka protiv depresije Seroxata (paroksetina) zatajio važne dokaze koji su pokazivali da u adolescenata lijek zapravo pojačava simptome koji neke od tih mladih pacijenata navode na razmišljanja o samoubojstvu kao načinu nošenja s depresijom.⁹

Pretjerano publiciranje (engl. *over-reporting*) također predstavlja problem. Fenomen poznat kao „rezanje poput salame“ znači da istraživači uzimaju rezultate iz jednog istraživanja (salama) i „režu“ ih u nekoliko znanstvenih radova, pri čemu ne naglase jasno da pojedinačni radovi nisu neovisna istraživanja. Tako se jedno „pozitivno“ istraživanje može pojaviti u nekoliko časopisa u obliku različitih članka, čime se uvodi pristranost.¹⁰ I tu situaciju može riješiti registracija kliničkih pokusa na početku, čime svaka studija dobiva jedinstveni broj, što može pomoći rješavanju zabune koja nastaje zbog takve prakse.

ŠTO SE MOŽE DOGODITI AKO SVI VAŽNI, POUZDANI DOKAZI NISU PROCIJENJENI?

Objektivne provjere postupaka liječenja podrazumijevaju sustavno pregledavanje svih relevantnih, pouzdanih dokaza kako bi se vidjelo što je već poznato, bilo iz pokusa na životinjama ili drugih laboratorijskih istraživanja, bilo iz dokaza dobivenih na zdravim dobrovoljcima na kojima se ponekad testiraju novi postupci liječenja ili iz prethodnih istraživanja koja uključuju pacijente. Ako se taj korak preskoči ili se loše obavi, posljedice mogu biti ozbiljne – pacijenti općenito, kao i sudionici istraživanja, mogu nepotrebno patiti pa čak i umrijeti, a dragocjena sredstva za zdravstvo i istraživanja bit će protraćena.

ŠTETNE POSLJEDICE KOJE SE MOGU IZBJEĆI

Trideset se godina u udžbenicima preporučivalo liječenje srčanog udara koje nije bilo u skladu s najboljim dokazima jer autori nisu sustavno pregledali rezultate objektivne provjere liječenja objavljene tijekom tog vremena.¹¹ Kada su na kraju preporuke iz udžbenika provjerene u svjetlu najboljih dokaza, pokazalo se kako su često bile pogrešne jer autori nisu sustavno pregledavali literaturu. Posljedice toga bile su pogubne. U nekim slučajevima bolesnicima sa srčanim udarom nisu propisivani lijekovi koji su im mogli spasiti život, na primjer lijekovi za otapanje ugrušaka. U drugim su slučajevima liječnici nastavili preporučivati postupke dugo nakon što je njihova objektivna provjera pokazala da su smrtonosni, kao uporaba

ZNANOST JE KUMULATIVNA, ALI ZNANSTVENICI NE PRIKUPLJAJU DOKAZE ZNANSTVENO

„Akademski istraživači već 25 godina govore o nečemu što se zove „kumulativna metaanaliza“: to znači da se pokrene metaanaliza o nekoj intervenciji i svaki put kada se dovrši novo istraživanje, uračunaju se novi podatci kako bi se dobili osvježeni zbirni rezultati. Na taj se način vidi u kojem smjeru idu dokazi i, što je najkorisnije, moguće je uočiti statistički značajan rezultat čim se pojavi, bez riskiranja života u dodatnim nepotrebnim istraživanjima.“

Goldacre B. Bad Science: How pools of blood trials could save lives. *The Guardian*, 10. svibnja 2008, str. 16.

lijekova koji smanjuju poremećaje srčanog ritma u bolesnika sa srčanim udarom (pogledajte gore i 2. poglavlje, str. 14-15).

Za pacijente je štetno ako se rezultati istraživanja ne združe u sustavnim pregledima kako novi dokazi postaju dostupnima. Krvni nadomjestci koje nije potrebno zamrzavati ili provjeravati njihovu podudarnost s primateljem očito imaju prednost u odnosu na pravu krv za liječenje krvarenja. Nažalost, ti pripravnici povećavaju rizik od srčanog udara i smrti. Nadalje, sustavni pregled randomiziranih istraživanja objavljenih od kraja 1990-ih pokazao je da su opasnosti povezane s tim pripravcima mogle i trebale biti prepoznate nekoliko godina prije nego što stvarno jesu.¹²

ŠTETNE POSLJEDICE KOJE SE MOGU IZBJEĆI U OSOBA KOJE SUDJELUJU U ISTRAŽIVANJIMA

Kada se ne procijene svi relevantni, pouzdani dokazi, može se nanijeti šteta bolesnicima koji sudjeluju u istraživanju, a koja se mogla izbjeći. Tako se istraživačima i dalje omogućuje i dopušta provedba istraživanja u kojima se bolesnicima uskraćuje liječenje za koje se zna da je učinkovito. Dugo nakon što su se pojavili pouzdani dokazi koji su pokazivali da davanje antibiotika bolesnicima nakon kirurgije crijeva smanjuje vjerojatnost od umiranja zbog komplikacija operacije, znanstvenici su nastavili provoditi poredbene studije u kojima polovica bolesnika koji sudjeluju u kontroliranom istraživanju nije dobivala antibiotike. Činjenica da istraživači nisu napravili sustavni pregled postojećeg znanja dovela je do uskraćivanja poznatog korisnog liječenja polovici ispitanika. Taj ozbiljan propust očito je promakao tijelima koja su financirala njihovo istraživanje, a isto tako i etičkim povjerenstvima za istraživanja koja su pregledala protokole i propustila upozoriti istraživače.

Bolesnici kojima treba liječenje nisu jedine osobe koje mogu biti ugrožene ako znanstvenici sustavno ne procijene sve što se već zna o učincima liječenja koje će primjenjivati. I zdravim dobrovoljcima također se može nanijeti šteta. Prva faza provjere određenih oblika liječenja često uključuje veoma mali broj zdravih dobrovoljaca. Šest mladića volontera 2006. godine u privatnoj istraživačkoj ustanovi u zapadnom Londonu dobilo je infuziju lijeka koji prethodno nije bio korišten na ljudima. U svih su se pojavile komplikacije opasne po život – jedan od njih izgubio je prste ruke i noge – a njihovo zdravlje trajno je narušeno. Ta se tragedija najvjerojatnije mogla izbjeći¹³ da je članak o teškoj reakciji na sličan lijek bio objavljen¹⁴ i da su

istraživači na sustavan način procijenili sve što se dotad znalo o učincima takvih lijekova.¹⁵ Da su to napravili, možda ne bi uopće započinjali tu studiju ili, ako bi je ipak odlučili započeti, mogli su ubrizgati lijek jednom po jednom ispitaniku, a ne svima odjednom. Osim toga, mogli su i trebali upozoriti zdrave mlade dobrovoljce o mogućim opasnostima.¹⁶

RASIPANJE SREDSTAVA U ZDRAVSTVU I ISTRAŽIVANJIMA

Ako se ne napravi sustavni pregled relevantnih, pouzdanih znanstvenih dokaza, to je loše čak i ako ne šteti bolesnicima i ljudima koji sudjeluju u istraživanjima. Naime, takav propust može dovesti do nepotrebnog trošenja resursa u zdravstvu i medicinskim istraživanjima. Primjerice, tijekom 1980-ih i 1990-ih ukupno je više od 8 000 bolesnika sudjelovalo u nekoliko istraživanja predloženog novog lijeka za moždani udar. Nizozemski istraživači sustavno su pregledali rezultate tih istraživanja lijeka i nisu mogli utvrditi nikakav povoljan učinak (pogledajte 10. poglavlje, str. 120).¹⁷ Nakon toga odlučili su napraviti pregled istraživanja tog lijeka koja su prethodno

JE LI PRETHODNA PROVJERA DOKAZA MOGLA SPRIJEČITI SMRT?

„U tragičnoj situaciji koja se mogla spriječiti, Ellen Roche, zdrava 24-godišnjakinja koja je dobrovoljno sudjelovala u istraživanju o astmi na Sveučilištu Johns Hopkins umrla je u lipnju [2001.] jer je kemijska tvar koju je inhalirala tijekom istraživanja uzrokovala progresivno zatajivanje njezinih pluća i bubrega. Nakon što je preminula, pokazalo se da su istraživači koji su provodili pokus i etičko povjerenstvo koje ga je odobrilo navodno previdjeli brojne naznake o opasnostima kemijske tvari – heksametonija – koju je Ellen inhalirala. Osobitu gorčinu u cijelom slučaju izaziva to što su se dokazi o opasnom djelovanju kemijske tvari lako mogli pronaći u objavljenoj literaturi. Novine *The Baltimore Sun* zaključile su da je glavni istraživač dr. Akis Togias možda i napravio ‘u dobroj vjeri’ određeni napor da istraži nuspojave lijeka, ali je njegovo pretraživanje prethodno objavljene literature navodno bilo fokusirano na ograničen broj izvora informacija, uključujući PubMed koji omogućuje pretraživanje medicinske literature objavljene tek od 1966. godine nadalje. Međutim, članci u kojima se upozoravalo na oštećenje pluća povezano s heksametonijem objavljeni su 1950-ih, s citatima u kasnijim publikacijama.“

Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. *Information Today* 2001;18:51-4.

napravljena na životinjama, pa ni tu nisu uspjeli utvrditi nikakve korisne učinke.¹⁸

Da su istraživači koji su radili testove na životinjama i klinički istraživači sustavno pregledali rezultate studija na životinjama čim su objavljene, vrlo je vjerojatno da se tisuće bolesnika ne bi pozvalo na sudjelovanje u kliničkim istraživanjima. Takav rasplet situacije omogućio bi bolju uporabu sredstava namijenjenih za liječenje bolesnika s moždanim udarom i provedbu istraživanja koja bi vjerojatno više značila za poboljšanje liječenja moždanog udara. A opisana situacija, nažalost, nije izolirani primjer.¹⁹

ČLANCI O NOVIM ISTRAŽIVANJIMA TREBALI BI POČETI I ZAVRŠITI SUSTAVNIM PREGLEDIMA

Članak o istraživanju u kojemu je procijenjen učinak davanja steroida ljudima s akutnom traumatskom ozljedom mozga²⁰ pokazuje kako treba odgovoriti na sva četiri pitanja Bradforda Hilla. Istraživači su objasnili da su započeli studiju zbog toga što su njihov sustavni pregled svih dostupnih dokaza i dokazi o varijacijama u kliničkoj uporabi terapije pokazali da postoje važne dvojbe o učincima tog postupka koji se naširoko koristi. Zatim navode da su prije početka provedbe studije registrirali i objavili protokol svojeg istraživanja.

UPUTE ZA AUTORE MEDICINSKOG ČASOPISA *THE LANCET*: KAKO SE OSVRNUTI NA PRETHODNA ISTRAŽIVANJA

SUSTAVNI PREGLED

U dijelu članka koji govori o pretraživanju literature autori trebaju opisati kako su tražili sve dokaze. Autori također trebaju reći kako su procijenili kvalitetu dokaza – odnosno kako su izabrali i kako su združili dokaze.

INTERPRETACIJA

Autori ovdje trebaju navesti što njihovo istraživanje dodaje ukupnim dokazima kada se pridruži prethodnim radovima.

„Tražimo da sva izvješća o istraživanjima – randomizirana ili ne – koja se pošalju od 1. kolovoza... opišu rezultate u kontekstu svih postojećih dokaza u Raspravi.“

Clark S, Horton R. Putting research in context – revisited. *Lancet* 2010;376:10-11.

Opisuju mjere koje su poduzeli da smanje pristranosti i da na prikladan način kontroliraju igru slučajnosti tako što će ispitivati dovoljno velik broj pacijenata. Izvijestili su da je njihovo istraživanje pokazalo da steroidi dani bolesnicima s ozbiljnim ozljedama mozga povećavaju vjerojatnost da će ti bolesnici umrijeti.

Na kraju, što je iznimno važno, čitateljima članka dali su izvještaj sa svim dokazima potrebnim da bi se spriječile tisuće smrti od te široko primjenjivane terapije. Obnovili su svoj originalni sustavni pregled prethodnih istraživanja tako što su u njega ugradili nove dokaze koje su dobili svojim istraživanjem.

KLJUČNE PORUKE

- Jedno istraživanje malokad daje dovoljno dokaza da bi se na temelju njega moglo odlučiti o izboru terapije u zdravstvu.
- Procjene relativne vrijednosti drugih oblika liječenja trebaju se temeljiti na sustavnim pregledima svih relevantnih, pouzdanih dokaza.
- Kao i u individualnim istraživanjima za testiranje učinkovitosti liječenja, moraju se osigurati koraci koji će smanjiti zavaravajuće utjecaje pristranosti i igru slučajnosti.
- Ako se ne uzmu u obzir rezultati iz sustavnih pregleda, nepotrebno se šteti pacijentima i razbacuju resursi za zdravstvo i istraživanja.

9. REGULIRANJE ISTRAŽIVANJA: POMOĆ ILI PREPREKA?

Dosad ste mogli shvatiti da se detaljne procjene učinaka liječenja ne rade previše često, stoga i dalje postoje nepotrebne dvojbe o tim učincima. Čudno je da, kao što smo komentirali u 5. poglavlju, neki rašireni stavovi odbijaju zdravstvene djelatnike od suradnje s bolesnicima koja bi im pomogla da saznaju više o učincima liječenja. I, koliko se god čudno to može činiti, sustavi za reguliranje medicinskih istraživanja u većini zemalja pridonose tom problemu nametanjem umjetnog jaza između istraživanja i liječenja. Pretpostavlja se da je istraživanje iznimno visoko rizična aktivnost koja zahtijeva strogi nadzor. Rutinsko liječenje smatra se mnogo manje problematičnim – iako, kao što smo opisali, bolesnici mogu biti dovedeni u rizične situacije primjenom neprocijenjenih ili loše procijenjenih postupaka liječenja i izvan okvira istraživanja.

TKO KAŽE DA SU MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA ŠTETNA ZA VAŠE ZDRAVLJE?

„Većina rasprava o etici medicinskih istraživanja bavi se pitanjem kako istraživanja treba regulirati. Medicinska su istraživanja doista na razne načine daleko strože regulirana od redovne medicinske prakse. Pregledom bezbrojnih smjernica za medicinska istraživanja ne bi se moglo nikom zamjeriti ako pomisli da medicinsko istraživanje, baš kao pušenje, mora biti štetno za zdravlje.“

Hope T. *Medical ethics: a very short introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2004, str. 99.

Zašto se za istraživanja smatra da su tako riskantna i da zahtijevaju posebnu regulaciju, ali se ne drži da to isto vrijedi i za rutinsko liječenje (koje pogađa mnogo više pacijenata)? Ne može se poreći da su postojali slučajevi zlouporabe istraživanja, uključujući pokuse u kojima su bolesnici iskorištavani kao sredstvo za postizanje cilja. S vremena na vrijeme istraživanja doista mogu poći po zlu, tako da postoji dovoljan broj strašnih priča. Osim toga, uvijek postoji sumnja da jednom kada ljudi postanu ispitanici u istraživanju njihovi osobni interesi mogu postati manje važni zdravstvenim djelatnicima nego ukupan interes istraživanja.

Situaciju dodatno kompliciraju motivi istraživača koji mogu biti vrlo različiti: dok neki istraživači provode istraživanja prije svega s ciljem stvaranja nečeg što je korisno za čovječanstvo, drugi su očito motivirani novcem ili mogućnošću napredovanja u karijeri. Ponekad može biti teško procijeniti koji su motivi istraživača. Sudjelovanje u istraživanjima stoga se može pacijentima i javnosti činiti kao nešto potencijalno opasno. Djelomično je to tako i zbog vrlo visoke razine regulacije istraživanja u zdravstvu.

Neovisna povjerenstva, općenito poznata kao etička povjerenstva za istraživanja (u Europi *Research Ethics Committees; RECs*) ili institucijski odbori za procjenu istraživanja (u SAD-u *Institutional Review Boards; IRBs*), imaju zadatak zaštititi ljude od zlouporaba koje se provode u ime istraživanja. Oni razmatraju svaki predloženi istraživački projekt i daju mišljenje može li studija započeti ili ne. Stoga imaju važnu ulogu u nadzoru istraživanja i u uvjeravanju javnosti da su odobrena istraživanja ustrojena na način koji je u njihovu interesu.

Ta su povjerenstva obično sastavljena od neplaćenih dobrovoljaca, uključujući i laike. Oni razmatraju mnogo različitih vrsta istraživačkih protokola (planova istraživača o onom što namjeravaju napraviti), a isto tako i sve informacije koje će biti predočene potencijalnim ispitanicima. Povjerenstva mogu tražiti od istraživača da promijene svoje protokole ili informacije za ispitanike. Bez odobrenja etičkih povjerenstava istraživanje ne može započeti. Povjerenstva stoga osiguravaju da se sudionici u istraživanjima ne izlažu nepotrebnu riziku te uvjeravaju sudionike i javnost da istraživači ne mogu jednostavno činiti što žele.

Istraživanja podliježu i mnogim drugim oblicima regulacije. U mnogim zemljama postoje zakoni koji se odnose isključivo na istraživanja. Sve zemlje Europske unije moraju se pridržavati Direktive o kliničkim istraživanjima

(engl. *Clinical Trials Directive*), koja propisuje uvjete za takozvana klinička istraživanja medicinskih proizvoda – što zapravo znači istraživanja lijekova. Nekoliko je zemalja uspostavilo i regulatorne sustave koji se odnose na sve ili većinu vrsta istraživanja u zdravstvu. I mnogi drugi zakoni mogu se potencijalno odnositi na istraživanja, iako nisu osmišljeni tako da im regulacija istraživanja bude glavna svrha. Na primjer, zakoni o zaštiti podataka, kojima je cilj zaštititi povjerljivost osobnih podataka, u mnogim zemljama odnose se i na medicinska istraživanja. U većini zemalja obično postoji i niz različitih agencija koje su uključene u reguliranje istraživanja.

Provedbom istraživanja također se bave različiti profesionalni kodeksi i međunarodne deklaracije. Liječnike i sestre tako obvezuju kodeksi njihovih profesionalnih tijela i mogu riskirati gubitak dozvole za rad ili druge kazne ako prekrše odredbe svojih kodeksa. A međunarodne deklaracije, kao što je Helsinška deklaracija Svjetskog udruženja liječnika (engl. *World Medical Association*), često su iznimno utjecajne u postavljanju standarda, čak i kada ne postoji sila zakona.

ČINE LI REGULATORNI SUSTAVI ZA TESTIRANJE TERAPIJA PRAVU STVAR?

Iako razina regulacije može biti utješna, trenutni regulatorni sustavi postavljaju velike zapreke za svakoga tko želi istražiti terapiju koja je loše procijenjena, umjesto da se ona nudi bolesnicima u redovnoj kliničkoj praksi. U mnogim je zemljama sama složenost sustava – koji uključuje zakone, agencije, kodekse u praksi i drugo – pretjerana i vremenski zahtjevnja. Istraživači trebaju dobiti brojna odobrenja na mnogo različitih mjesta, a ponekad se od njih mogu zahtijevati i kontradiktorne stvari.

Štoviše, cijeli sustav može ozbiljno obeshrabriti i odgoditi prikupljanje informacija koje mogu učiniti zdravstvo sigurnijim za svakoga. Primjerice, zakoni o zaštiti podataka i kodeksi o povjerljivosti, iako uvedeni s najboljim namjerama, istraživačima iznimno otežavaju rutinsko prikupljanje podataka iz povijesti bolesti koji mogu pomoći da se uoče nuspojave liječenja. A istraživačima koji planiraju klinička istraživanja može biti potrebno nekoliko godina od ideje do uključivanja prvog bolesnika, a čak i tada uključivanje ispitanika može biti usporeno zbog regulatornih propisa. I dok se istraživači trude provesti istraživanja kroz sustav, ljudi nepotrebno pate i gube se životi.

U IDEALNOM SVIJETU

„U idealnom svijetu gdje god bi to bilo moguće mogli bismo prikupljati anonimne podatke o ishodima i uspoređivati ih s povijestima bolesti, osim za one bolesnike kojima su njihov strah i privatnost važniji od života drugih ljudi... U idealnom svijetu kad god bolesnik dobije lijek, a postoji istinska dvojba o tome koji je postupak najbolji, njih bi se jednostavno i djelotvorno randomiziralo u jedan od oblika liječenja i nadzirao bi se njihov napredak. U idealnom svijetu ove bi ideje bile rutina i sastavni dio naše slike o zdravlju pa to ne bi smetalo nijednom bolesniku.“

Goldacre B. Pharmacology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. *The Guardian*, 17. srpnja 2010. Dostupno na www.badscience.net/2010/07/pharmacology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didntmanage-it-really-really-badly

U praksi to znači da kliničari pacijentima mogu davati nedokazane postupke liječenja dokle god pacijenti na to pristaju i sve dok se terapije daju kao „rutinska“ klinička praksa. Naprotiv, provođenje bilo kakvog istraživanja istih oblika liječenja, da bi ih se propisno procijenilo, uključivalo bi prolaženje dugotrajnog regulatornog procesa. Stoga se kliničare ne ohrabruje da postupke liječenja objektivno provjeravaju; umjesto toga mogu nastaviti propisivati terapije bez obveze da obrate pozornost na bilo kakve dvojbe o njima (pogledajte 5. poglavlje).

Sustavi za reguliranje istraživanja, zaokupljeni rizicima i zaštitom potencijalnih sudionika u istraživanjima, počeli su se ponašati pretjerano zaštitnički i promakla im je činjenica da se bolesnici i javnost sve više uključuju kao partneri u istraživački proces (pogledajte 11. poglavlje). Međutim, postoje ohrabrujuće vijesti. Regulatori istraživanja počeli su shvaćati da je univerzalni pristup razmatranju istraživačke etike nepotrebno kompliciran.¹ U Velikoj Britaniji, primjerice, trenutno se procjenjuju postupci za „uravnoteženu ocjenu“ da se vidi može li se sigurno koristiti pojednostavljeni i brži proces razmatranja istraživačkih studija koje ne otvaraju stvarna etička pitanja.

PRISTRANA ETIKA

„Ako kliničar testira novu terapiju s namjerom da je pomno ispita, procijeni ishode i objavi rezultate, tada provodi istraživanje. Smatra se da sudionicima takvog istraživanja treba posebna zaštita. Protokol istraživanja mora pregledati etičko povjerenstvo. Formular za informirani pristanak pomno će se pregledati i dozvola za provedbu istraživanja može se uskratiti. S druge strane, kliničar može isprobati tu novu terapiju bez ikakve namjere da je ispita na znanstveni način, samo zbog toga što vjeruje da će koristiti njegovim bolesnicima. U toj situaciji isprobavanje nove terapije nije istraživanje, kliničaru nije potrebno odobrenje etičkog povjerenstva, a pristanak bolesnika može se dobiti tako da se regulira jedino rizik od sudske tužbe zbog lošeg liječenja.

Reklo bi se da su bolesnici u toj drugoj situaciji (onoj koja nije istraživanje) izloženi mnogo većem riziku nego bolesnici u prvoj situaciji (kada su dio formalnog kliničkog istraživanja). Osim toga, liječnik se u prvoj situaciji doima etički prihvatljivijim. Liječnik u prvoj situaciji procjenjuje terapiju, a liječnik u drugoj situaciji koristi terapiju temeljem svojih nesavršenih pretpostavki. Ipak, budući da se etički kodeksi koji žele zaštititi bolesnike fokusiraju na stvaranje znanja koje se može generalizirati, bave se regulacijom odgovornog istraživača, ali ne i neodgovornog avanturista.“

Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish clinical research from innovative therapy? *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994;16:72-75.

INFORMIRANJE I PRISTANAK

Propisi koji reguliraju pružanje informacija i pristanak na uključenje u istraživanje jedan su od načina na koji regulatorni sustav obeshrabruje, umjesto da ohrabruje, istraživanja koja će se baviti dvojbama povezanim s terapijama. Važno je – i etično – uzeti u obzir interese *svih* koji trenutno primaju određenu terapiju, a ne samo nekolicine koja sudjeluje u kontroliranim istraživanjima.² Standard koji se odnosi na informirani pristanak na liječenje trebao bi stoga biti isti, bez obzira na to nudi li se liječenje ljudima unutar ili izvan njegove formalne procjene. Da bi se donijela odluka u skladu s njihovim vrijednostima i sklonostima, bolesnici trebaju imati onoliko informacija koliko žele i u vrijeme kada žele.

RAZMIŠLJANJE O INFORMIRANOM PRISTANKU

„Neki su počeli sumnjati da informirani pristanak nije temelj dobre biomedicinske prakse i ... pokušaji da ga se takvim učini nisu ni nužni ni mogući. Nadamo se da će bezuvjetno zahtijevanje informiranog pristanka, kakvo poznajemo posljednjih pedeset godina, biti reformirano i reducirano u mnogo kraćem razdoblju.“

Manson NC, O'Neill O. *Rethinking informed consent in bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007, str. 200.

Kada se liječenje nudi ili propisuje u svakodnevnoj praksi, podrazumijeva se da ljudi mogu imati različite individualne sklonosti i zahtjeve koji se mogu promijeniti tijekom vremena. Isto tako, zna se da se ljudi mogu razlikovati, ne samo po količini ili vrsti informacija koje žele dobiti nego i po svojoj sposobnosti razumijevanja svih informacija u danom vremenu kao i po tome koliko su uznemireni i uplašeni. Zdravstveni djelatnici potiču se da pomognu bolesnicima u izboru terapije na primjeren način koji odgovara onom što svaka osoba želi u određenom trenutku.

Kada je riječ o istraživanjima, regulatorne agencije nadgledaju pružanje informacija potencijalnim sudionicima i pritom se često ustraje na najpotpunijem mogućem otkrivanju svih potencijalno važnih informacija u trenutku kada se ljudi pozivaju da se uključe u istraživanje. To može nepotrebno uznemiriti, frustrirati ili preplašiti osobe kojima je draže „to prepustiti liječniku“ ili može izazvati nepotrebnu zabrinutost.³

Kliničko istraživanje kofeina u prijevremeno rođene djece, spomenuto u 5. poglavlju (str. 56), zorna je ilustracija kako se može napraviti šteta ako se ustraje na davanju svih detaljnih informacija osobama koje su kandidati za uključivanje u istraživačke studije. Kofeinska studija uključila je više od 2 000 prijevremeno rođene djece diljem svijeta, ali je za prikupljanje tolikog broja ispitanika bila potrebna jedna godina više nego što se očekivalo jer je proces uključivanja ispitanika u istraživanje bio spor. Uključivanje ispitanika bilo je osobito sporo u Velikoj Britaniji, gdje se nekoliko istraživačkih centara povuklo iz istraživanja zbog regulatornih odgoda u procesu odobravanja studije. Povrh svega toga, etička su povjerenstva za istraživanja inzistirala da se roditeljima kaže da kofein u djece može izazvati konvulzije – iako je ta komplikacija uočena jedino nakon deseterostrukog predoziranja. Zbog

toga su se roditelji suočavali s naoko zastrašujućim informacijama koje im vjerojatno nisu trebale i koje ne bi dobili da je kofein korišten kao dio rutinskog liječenja.

Malo je dokaza da uobičajeni oblici regulacije istraživanja čine više dobra nego zla.⁴ Štoviše, ono malo dokaza što postoji vrlo je uznemirujuće. Na primjer, kada se rade istraživanja koja bi procijenila učinke terapija koje bolesniku treba dati žurno i bez odgode, zahtijevanje da se obavi „ritual“ pribavljanja pisanog informiranog pristanka može uzrokovati smrti koje su se mogle izbjeći, jednako kao i podcjenjivanje učinka liječenja.⁵

Pribavljanje pristanka javnozdravstvena je intervencija koja može učiniti više zla nego dobra. Kao i kod svih drugih dobronamjernih intervencija, njezine bi učinke trebalo rigorozno procijeniti. Smrtonosne posljedice koje smo opisali možda bi se prepoznale prije niza desetljeća da je zajednica koja se bavi istraživačkom etikom prihvatila odgovornost za pružanje čvrstih dokaza koji pokazuju kako je vjerojatnije da će ono što propisuje učiniti više dobra nego zla.

Fleksibilan pristup pružanju informacija potencijalnim sudionicima u istraživanju i shvaćanje da je povjerenje između kliničara i pacijenta temelj

ZDRAV RAZUM I INFORMIRANI PRISTANAK U DOBROJ MEDICINSKOJ PRAKSI

„Ono što nedostaje u raspravi oko informiranog pristanka jest uzimanje u obzir koliko pacijent može razumjeti, koje informacije pacijent želi znati i kako se nositi s pacijentima koji žele dobiti samo osnovne informacije. Malo se truda ulaže da bi se procijenilo mogu li pacijenti razumjeti informacije koje dobivaju. Kliničarima je često teško procijeniti u kojoj su mjeri pacijenti i njihova rodbina točno razumjeli informacije koje su im rečene. Na razumijevanje utječe i to tko im daje informacije, kako su objašnjene, kao i vrijeme ili okoliš potreban da se informacija usvoji. Taj superiorni pristup koji tretira pacijente kao da ne mogu donositi odluke u svojem najboljem interesu neprihvatljiv je u medicinskoj praksi; za dobru medicinsku praksu nužan je zdravorazumski pristup koji podrazumijeva jasno objašnjavanje stvari, prilagođavanje onog što je rečeno onom što se čini da pacijent želi i provjeravanje je li pacijent to razumio.“

Gill R. How to seek consent and gain understanding. *BMJ* 2010;341:c4000.

AKADEMSKO CJEPIDLAČENJE – ILI RAZUMAN IZBOR?

„Prije dvanaest godina prešla sam crtu između kliničara i pacijenta kada sam, u dobi od 33 godine, saznala da imam karcinom dojke. U to sam vrijeme radila na doktoratu o problemima korištenja randomiziranih kontroliranih istraživanja za procjenu učinkovitosti liječenja u mojoj vlastitoj disciplini (ortodontiji). Tijekom istraživanja postala sam svjesna prednosti sudjelovanja u kliničkim istraživanjima i, ironično, o dvojama povezanim s liječenjem mlađih žena s ranim karcinomom dojke. Stoga sam, nakon što mi je postavljena dijagnoza, pitala svojeg liječnika postoji li kakvo randomizirano kontrolirano istraživanje u koje bih se mogla uključiti. Njegov me odgovor neugodno iznenadio. Rekao je da ja „ne smijem dopustiti da se akademsko cjepidlačenje ispriječi između mene i najboljeg liječenja za mene“. Ali, što je bilo najbolje liječenje? Ja sasvim sigurno nisam znala, a isto sam tako uočila i da profesija nije sigurna što je najbolje liječenje za rani karcinom dojke u žena mlađih od 50 godina. I što sam trebala učiniti?“

Harrison J. Testing times for clinical research. *Lancet* 2006;368:909-10.

svakog zadovoljavajućeg savjetovanja bolje je od standardiziranog pristupa koji na isti način tretira sve pacijente. Ali, zbog toga što regulatorni sustavi zadiru u istraživanja, kliničari trenutno nemaju slobodu izabrati kako će pacijentu objasniti istraživačku studiju. Štoviše, često im se čini teško razgovarati o dvojama koje su neminovne u istraživanju. Kako smo spomenuli u 5. poglavlju, kliničarima koji uključuju pacijente u klinička istraživanja često nije ugodno reći: „Ja ne znam koja je terapija bolja“, a pacijenti to često ne žele čuti. Stoga i liječnici i bolesnici trebaju obratiti veću pozornost na dvojbe i bolje razumijevanje zašto je istraživanje potrebno (pogledajte 11. poglavlje.)

ŠTO REGULATORNI SUSTAVI NE RADE?

Iako regulatorni sustavi za provedbu istraživanja znanstvenicima postavljaju zahtjevne uvjete prije nego studije započnu, postoje mnoge stvari koje očito propuštaju učiniti ili ih ne čine dobro. Mnogi sustavi ne čine dovoljno kako bi osigurali da su predložena istraživanja zaista potrebna. Primjerice, ne zahtijevaju od istraživača dokaz da su napravili detaljan

ŠTO TREBA REGULIRATI U ISTRAŽIVANJIMA?

„Ako etičari i drugi ljudi žele nešto zbog čega će kritizirati klinička istraživanja, trebaju se baviti znanstveno neadekvatnim radovima, otkrivanjem tople vode i, povrh svega, neopravdanim isključivanjem pojedinih ispitanika te neopravdanim i iracionalnim trošenjem sredstava. Trenutna rasprava ima veliku manu jer propušta uvidjeti čemu služe istraživanja – osigurati da su postupci liječenja koje koristimo sigurni i da rade ono što rade bolje nego neki drugi oblici liječenja. U etici nema prečica – ništa više nego u istraživanjima.“

Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.

pregled postojećih dokaza prije nego se upuste u nova istraživanja (pogledajte u 8. poglavlju zašto su toliko važni sustavni pregledi).

Nadalje, većina napora u regulaciji istraživanja posvećuje se početnoj fazi, s naglaskom na kontroliranje ulaska ispitanika u studije. Međutim, ulaže se zapanjujuće malo truda u nadzor istraživanja jednom kada se ona pokrenu, kao i u to da se osigura da istraživači objave rezultate odmah nakon završetka studije (ili da ih uopće objave), pri čemu će navesti na koji način njihovi rezultati smanjuju dvojbe.

Osobe pozvane na sudjelovanje u istraživanjima o učincima terapija trebaju imati povjerenja da su istraživanja doista vrijedna i da će njihov doprinos biti koristan. Regulatorni sustavi trebaju učiniti više da ih uvjere u oboje i da uklone nepotrebne zapreke za provedbu dobrih istraživanja koja će se baviti pitanjima važnima za bolesnike. Danas raste svijest o tome da se provjera terapija tiče svih. Kako bolesnici i javnost budu prihvaćali prilike koje im se sada nude, da se uključe u planiranje i provedbu istraživanja (pogledajte 11. poglavlje), vjerojatno će postati glasniji u zahtjevima da se obrati pozornost na regulatorne zapreke.

KLJUČNE PORUKE

- Regulacija istraživanja nepotrebno je složena.
- Trenutni sustav regulacije istraživanja obeshrabruje objektivne provjere postupaka liječenja koji bi zdravstvo učinili boljim.
- Unatoč složenim regulatornim zahtjevima koji se postavljaju pred istraživače, regulatorni sustavi čine malo kako bi osigurali da su predložena istraživanja doista potrebna.
- Regulacija istraživanja nedovoljno je uključena u nadzor i praćenje odobrenih istraživanja.

10. ISTRAŽIVANJE – DOBRO, LOŠE I NEPOTREBNO

U prethodnim smo poglavljima naglasili zašto provjera postupaka liječenja mora biti pravilno ustrojena i zašto se mora baviti pitanjima koja su važna pacijentima i javnosti. Kada jesu, svatko može biti ponosan i zadovoljan rezultatima, čak i kada se očekivane koristi ne pokažu, jer su se stekle važne nove spoznaje i smanjile dvojbe.

Iako je većina istraživanja u zdravstvu dobra – i stalno se poboljšavaju zbog uvođenja standarda za ustroj i objavljivanje znanstvenih istraživanja¹ – nekvalitetna i nepotrebna istraživanja i dalje se provode i objavljuju iz različitih razloga. A što se tiče stalnih naglašavanja: „potrebna su daljnja istraživanja“, bolje bi bilo provoditi manje istraživanja, ali se fokusirati na istraživanja koja se temelje na potrebama pacijenata. Na taj način osigurala bi se provedba istraživanja zbog pravih razloga. Tim pitanjima bavimo se u o ovom poglavlju.

DOBRO ISTRAŽIVANJE

MOŽDANI UDAR

Moždani udar vodeći je uzrok smrti i dugotrajne invalidnosti. Tijekom prvog moždanog udara stopa je umiranja između jedan i dva od šest pacijenata, što se povećava na četiri od šest za sljedeće moždane udare. Jedan od patofizioloških uzroka moždanog udara jest suženje (stenoza) karotidne arterije koja dovodi krv u mozak. Masni materijal koji oblaže unutarnju stijenku karotidne arterije ponekad se otkine, začepi manje ogranke arterije

i tako izazove moždani udar. Da bi uklonili te masne naslage, kirurzi su 1950-ih počeli izvoditi operaciju poznatu kao karotidna endarterektomija. Očekivalo se da će kirurški zahvat smanjiti rizik od moždanog udara. Međutim, kao i prilikom svake operacije, postoji rizik od komplikacija izazvanih samim kirurškim postupkom.

Iako je karotidna endarterektomija postala vrlo popularna, tek su 1980-ih napravljena randomizirana istraživanja kako bi se procijenili rizici i koristi od zahvata. Očito je da bi poznavanje tih informacija bilo iznimno važno za bolesnike i njihove liječnike. Dva dobro osmišljena istraživanja – jedno u Europi, drugo u Sjevernoj Americi – provedena su na bolesnicima koji su već imali simptome suženja karotidne arterije (manji moždani udar ili povremene simptome nalik na moždani udar) da bi usporedili operaciju s najboljim dostupnim nekirurškim postupkom liječenja. Nekoliko tisuća bolesnika sudjelovalo je u tim dugoročnim studijama. Rezultati objavljeni 1990-ih pokazali su da operacija može smanjiti rizik od moždanog udara ili smrti, ali da njezina korist ovisi o stupnju suženja karotidne arterije. Kada se odvagnu svi dokazi, bolesnicima s razmjerno malim suženjem operacija je naštetila, jer i sama može prouzročiti moždani udar. Ti važni rezultati imali su izravan utjecaj na kliničku praksu.^{2,3}

PREEKLAMPSIJA U TRUDNICA

Još jedan izniman primjer dobrog istraživanja odnosi se na trudnice. Širom svijeta oko 600 000 žena umire svake godine zbog komplikacija povezanih s trudnoćom. Većina tih smrti dogodi se u zemljama u razvoju, a mnoge su povezane s konvulzijama koje se javljaju u trudnoći, stanjem koje se naziva eklampsija. Eklampsija je pogubno stanje koje može ubiti i majku i dijete. Žene s predispozicijom – preeklampsijom (također poznatom kao toksemija) – imaju visok krvni tlak i bjelančevine u mokraći.

Istraživanja su 1995. godine pokazala da injekcije magnezijeva sulfata, jednostavnog i jeftinog lijeka, mogu spriječiti *ponavljanje* konvulzija u žena s eklampsijom. Isto je istraživanje pokazalo da je magnezijev sulfat bolji od drugih antikonvulzivnih lijekova u zaustavljanju konvulzija, uključujući jedan koji je bio mnogo skuplji. Stoga su istraživači zaključili da je važno proučiti može li magnezijev sulfat spriječiti *pojavu* konvulzija u žena s preeklampsijom.

Istraživanje Magpie, ustrojeno tako da odgovori na to pitanje, bilo je veliki pothvat u koji je uključeno više od 10 000 trudnica s preeklampsijom u 33

MOJE MAGPIE ISKUSTVO

„Zaista mi je bilo zadovoljstvo sudjelovati u tako važnom istraživanju. U 32. tjednu trudnoće pojavile su mi se otekline koje su se brzo pogoršavale, sve dok mi na kraju nije dijagnosticirana preeklampsija, zbog čega sam primljena u bolnicu u 38. tjednu. Dijete sam rodila carskim rezom i, srećom, oboje smo se potpuno oporavili. Preeklampsija je zastrašujuće stanje i zaista se nadam da će rezultati istraživanja koristiti ženama kao što sam ja.“

Clair Giles, sudionica istraživanja Magpie

MRC News Release. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women. London: MRC, 31. svibnja 2002.

zemlje širom svijeta. Uz uobičajenu medicinsku skrb polovina žena primala je injekcije magnezijeva sulfata, a polovina placebo (lažni pripravak). Pokus Magpie dao je jasne i uvjerljive rezultate. Pokazalo se da je magnezijev sulfat smanjio vjerojatnost pojave konvulzija kod više od polovine žena. Osim toga, iako taj postupak naizgled nije smanjivao rizik od umiranja djeteta, bilo je dokaza da može smanjiti rizik od umiranja majke. Osim manjih nuspojava, nije se činilo da magnezijev sulfat šteti majci ili djetetu.^{4,5}

INFEKCIJA HUMANIM VIRUSOM IMUNODEFICIJENCIJE (HIV) U DJECE

Rezultati dobrog istraživanja također su znatno pomogli djeci zaraženoj HIV-om (virusom humane imunodeficijencije), koji uzrokuje kopnicu (AIDS). Krajem 2009. godine brojke UNAIDS-a (zajedničkog programa Ujedinjenih naroda za HIV/AIDS) pokazale su da diljem svijeta živi oko 2,5 milijuna djece zaražene HIV-om, od čega ih je 2,3 milijuna u Subsaharskoj Africi. Svakog sata oko tridesetero djece umire zbog AIDS-a.⁶ Bakterijske infekcije, poput upale pluća, povezane su s oslabljenim imunološkim sustavom djece i čest su uzrok smrti. Kotrimoksazol je naveliko dostupan, jeftin antibiotik koji se već niz godina primjenjuje u liječenju djece i odraslih za plućne infekcije koje nisu povezane s AIDS-om. Osim toga, istraživanja u odraslih s HIV-om pokazala su da lijek smanjuje i druge komplikacije bakterijskih infekcija.⁷

Kada su preliminarni dokazi pokazali da bi se njime mogle smanjiti i infekcije u djece s HIV-om, skupina britanskih istraživača sastala se s kolegama iz Zambije kako bi procijenili učinke kotrimoksazola kao

mogućeg preventivnog lijeka u velikom istraživanju. Istraživanje koje je započelo 2001. i trajalo dvije godine usporedilo je antibiotik s placeboom u više od 500 djece. Rezultati su postali jasni prije nego li se očekivalo jer je uočeno da je lijek smanjio broj smrti povezanih s AIDS-om za 43% (74 smrti u skupini koja je primala kotrimoksazol u usporedbi sa 112 u placebo-skupini), a također je smanjio broj bolničkih liječenja. U tom je trenutku neovisno povjerenstvo koje je provjeravalo rezultate predložilo da se istraživanje zaustavi.

Kao trenutačni ishod istraživanja sva djeca koja su sudjelovala u istraživanju počela su primati kotrimoksazol kao dio inicijative Vlade Zambije. Šire je značenje postignuto time što su Svjetska zdravstvena organizacija i UNICEF odmah promijenili svoje preporuke o lijekovima za djecu s HIV-om.^{8,9}

Spomenute organizacije i dalje preporučuju kotrimoksazol kao jeftin i siguran lijek koji spašava živote takve djece.¹⁰

LOŠE ISTRAŽIVANJE

PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI

Nažalost, istraživanja nisu uvijek dobro napravljena niti važna. Uzmimo za primjer neugodno stanje poznato kao tardivna diskinezija. Radi se o ozbiljnoj nuspojavi povezanoj s dugoročnim uzimanjem lijekova koji se zovu neuroleptici (antipsihotici), a koji se propisuju za psihijatrijske bolesti, osobito shizofreniju. Najupadljivija osobina tardivne diskinezije jesu ponavljani, nevoljni pokreti usta i lica – grimase, mljackanje, često izbacivanje jezika, mrštenje i puhanje obraza. Ponekad su ti znakovi popraćeni trzanjem šaka i stopala. U jednog od pet bolesnika koji uzimaju neuroleptike dulje od tri mjeseca razvit će se te nuspojave.

Skupina znanstvenika počela je 1990-ih sustavno istraživati kakva su se liječenja primjenjivala za tardivnu diskineziju tijekom prethodnih 30 godina. U članku objavljenom 1996. godine navode da su bili veoma iznenađeni kada su pronašli više od 500 randomiziranih istraživanja u kojima je testirano 90 različitih lijekova. No, ipak nijedno od tih istraživanja nije dalo nikakve korisne podatke. Neka istraživanja uključila su premalo bolesnika da bi se mogli dobiti ikakvi pouzdani podatci, a u drugima je liječenje primjenjivano tako kratko da je bilo beznačajno.¹¹

Članovi iste istraživačke skupine objavili su nakon toga rezultate sveobuhvatnog istraživanja sadržaja i kvalitete randomiziranih istraživanja koji se općenito tiču liječenja shizofrenije. Pregledali su 2 000 istraživanja i razočarali se onim što su pronašli. Tijekom godina lijekovi su na neki način sigurno poboljšali izgleda za normalno funkcioniranje osoba sa shizofrenijom. Primjerice, većina bolesnika danas živi kod kuće ili u zajednici. Ipak, čak i u 1990-ima (a još uvijek i danas) većina lijekova ispituje se na bolesnicima koji su u bolnici, tako da je dvojbena koliko su relevantni za liječenje izvan bolnice. Povrh svega, neusklađenost procjenjivanja ishoda liječenja bila je zapanjujuća. Istraživači su otkrili da je više od 600 postupaka – uglavnom lijekovi, ali također i psihoterapija – testirano u istraživanjima, pri čemu je korišteno 640 različitih ljestvica za ocjenu rezultata, od čega je 369 primijenjeno samo jednom. Uspoređivanje ishoda različitih istraživanja zbog toga je bilo gotovo nemoguće, a rezultati se nisu mogli objasniti ni liječnicima ni bolesnicima. Među mnoštvom drugih problema istraživači su pronašli brojne studije koje su bile premale ili prekratke da bi dale korisne podatke, a liječenje novim lijekovima često se uspoređivalo s neprimjereno velikim dozama lijeka poznatog po svojim nuspojavama, iako su bili dostupni načini liječenja koji se bolje podnose – što je očit primjer neobjektivne provjere. Autori tog pregleda zaključili su da je pola stoljeća istraživanja ograničene kvalitete, trajanja i kliničke primjene ostavilo poprilično prostora za dobro isplanirana, pravilno provedena i stručno obrađena istraživanja.¹²

EPIDURALNA ANALGEZIJA ZA VRIJEME POROĐAJA

Važnost procjene ishoda koji su važni pacijentima jasno ilustriraju – na vrlo negativan način – rana istraživanja epiduralne analgezije koja se daje ženama za ublažavanje boli tijekom porođaja. Istraživači su 1990-ih pregledali dokaze iz kontroliranih istraživanja o usporedbi epiduralne i neepiduralne analgezije. Procijenili su da je, unatoč tome što je milijunima žena ponuđena epiduralna analgezija tijekom proteklih 20 godina, manje od 600 žena sudjelovalo u prihvatljivim nepristranim usporedbama s drugim oblicima ublažavanja boli. Pronašli su devet istraživanja s usporedbama koje su se mogle pouzdano analizirati. Usporedbe su se često radile u smislu razine hormona i drugih tvari za koje se vjeruje da odražavaju stres tijekom porođaja. Ishodima koji se odnose na dijete također je posvećeno nešto pozornosti. Međutim, bilo kakva usporedba boli koju same žene osjećaju

nedostajala je u svim osim u dvama istraživanjima. Drugim riječima, oni koji su provodili istraživanja uglavnom su previdjeli ishod koji je sigurno bio najvažniji – koliko je učinkovito ženi ublažena bol.¹³

NEPOTREBNO ISTRAŽIVANJE

RESPIRATORNI DISTRES U PRIJEVREMENO ROĐENE DJECE

Neka se istraživanja nalaze negdje između dobrih i loših – jednostavno su nepotrebna. Primjer takvog istraživanja tiče se prijevremeno rođene djece. Kada se djeca rode prije termina, njihova pluća mogu biti nerazvijena, zbog čega su izložena riziku nastanka potencijalno smrtonosnih komplikacija kao što je sindrom respiratornog distresa. Do ranih 1980-ih nakupila se značajna količina dokaza o tome da davanje steroidnog lijeka trudnicama izloženima riziku prijevremenog porođaja smanjuje učestalost sindroma respiratornog distresa i smrti u novorođene djece. No, ipak su se tijekom sljedećeg desetljeća nastavila izvoditi istraživanja u kojima su se steroidi uspoređivali s placebom ili ni sa kakvim liječenjem. Da su se rezultati ranijih istraživanja sustavno pregledali i združili korištenjem metaanalize (pogledajte 7. i 8. poglavlje), malo je vjerojatno da bi mnoga od kasnijih istraživanja uopće bila započeta – jer bi združeni dokazi pokazali da za to jednostavno nema potrebe. Stoga je u tim nepotrebnim istraživanjima polovici ispitanika uskraćena učinkovita terapija.

MOŽDANI UDAR

Još jedan primjer nepotrebnog istraživanja, opet kao posljedica činjenice da rezultati prethodnih studija nisu bili skupljeni i analizirani, jest istraživanje liječenja moždanog udara lijekom koji se naziva nimodipin (iz skupine lijekova koji se nazivaju kalcijevi antagonisti). Kada bi bilo moguće ograničiti opseg oštećenja mozga u bolesnika koji dožive moždani udar, vjerojatnost nastanka invalidnosti trebala bi se smanjiti. Nimodipin je 1980-ih testiran za tu svrhu u bolesnika s moždanim udarom nakon što su određeni pokusi na životinjama dali ohrabrujuće rezultate. Iako je kliničko istraživanje bolesnika s moždanim udarom, objavljeno 1988. godine, pokazalo koristan učinak, rezultati nekoliko drugih kliničkih istraživanja nimodipina i drugih lijekova iz skupine kalcijevih antagonista bili su oprečni. Kada su prikupljeni dokazi iz kliničkih istraživanja koja su ukupno uključila gotovo

8 000 pacijenata sustavno pregledani 1999. godine, nije utvrđena korist od tih lijekova (pogledajte 8. poglavlje, str. 102).¹⁴ Kako je to moguće kada se uporaba nimodipina navodno temeljila na čvrstim znanstvenim dokazima?

Zbog rezultata dobivenih istraživanjima na ljudima, rezultati pokusa na životinjama prvi su se put propisno i temeljito proučili. Tek kada su sustavno pregledana istraživanja provedena na životinjama, postalo je jasno da je ustroj pokusa obavljenih na životinjama bio općenito loš, rezultati su bili pristrani i stoga nepouzdan. Drugim riječima, uopće nije postojalo uvjerljivo opravdanje za izvođenje istraživanja na bolesnicima s moždanim udarom.¹⁵

APROTININ: UČINAK NA KRVARENJE TIJEKOM I NAKON KIRURŠKOG ZAHVATA

Sponzori istraživanja, akademske ustanove, istraživači, etička povjerenstva i časopisi – svi zajedno odgovorni su za nepotrebna istraživanja (pogledajte 9. poglavlje). Kao što smo objasnili u 8. poglavlju, i kako pokazuju prva dva primjera nepotrebni istraživanja, nova se istraživanja ne bi trebala ustrojavati ili provoditi ako se prije toga nije sustavno procijenilo sve što je poznato iz prethodnih istraživanja.

Šokantna analiza objavljena 2005. godine odnosila se na kontrolirana istraživanja lijeka zvanog aprotinin, koji se koristio za smanjenje krvarenja tijekom i nakon kirurškog zahvata. Aprotinin djeluje. Nevjerojatno je to što su se kontrolirana istraživanja nastavila provoditi još dugo nakon što su bili prikupljeni čvrsti dokazi koji pokazuju da lijek značajno smanjuje korištenje transfuzije krvi.¹⁶ U vrijeme kada je napravljena analiza svih dokaza, bila su objavljena 64 istraživanja. Između 1987. i 2002. godine udio citata relevantnih prethodnih istraživanja u sljedećim izvješćima o istraživanju aprotinina snizio se s visokih 33% na samo 10% u najnovijim izvješćima. Samo 7 od 44 istraživanja koja su uslijedila citiralo je najveće istraživanje (koje je bilo 28 puta veće od prosječne veličine drugih istraživanja), a nijedan od tih znanstvenih radova nije citirao sustavne preglede tih istraživanja koji su objavljeni 1994. i 1997. godine.

Kako su naglasili autori analize, znanost bi trebala biti kumulativna, ali mnogi znanstvenici ne prikupljaju dokaze znanstveno. Ne samo da većina novih istraživanja nije bila osmišljena na temelju preporuka iz sustavnih pregleda postojećih dokaza nego su isto tako novi dokazi iznimno rijetko

bili objavljeni tako da prikazuju kako nadopunjavaju postojeće sustavne preglede (pogledajte 8. poglavlje).

POGREŠNI PRIORITETI U ISTRAŽIVANJU

Većina organizacija koje podupiru biomedicinska istraživanja i većina istraživača koji ih provode jasno i jednostavno izražavaju cilj svojih istraživanja: stvaranje informacija koje će unaprijediti ljudsko zdravlje. Ali koliko znanstvenih radova o biomedicinskim istraživanjima, od milijuna koji se objavljuju svake godine, doista na koristan način doprinosi tom plemenitom cilju?

PITANJA KOJA SU VAŽNA PACIJENTIMA

Istraživači u Bristolu odlučili su postaviti osnovno pitanje: „U kojoj se mjeri istraživanja o osteoartritisu koljena bave pitanjima koja su važna bolesnicima oboljelima od te bolesti i kliničarima koji ih liječe?“¹⁷ Za početak su okupili četiri ciljne skupine – bolesnike, reumatologe, fizioterapeute i liječnike opće prakse. Sudionici navedenih skupina bili su potpuno suglasni da ne žele nikakva nova istraživanja koja sponzorira farmaceutska industrija i u kojima se uspoređuje još jedan nesteroidni protuupalni lijek (skupina lijekova koja uključuje, primjerice, ibuprofen) s placebo. Umjesto istraživanja lijekova, bolesnici su željeli rigorozne procjene fizioterapije i kirurških zahvata, kao i procjenu edukacijskih intervencija i strategija za nošenje s bolešću koje bi mogle pomoći bolesnicima da uspješnije obuzdaju to kronično, onesposobljavajuće i često bolno stanje. Naravno, ti oblici terapije i skrbi pružaju mnogo manju mogućnost za komercijalno iskorištavanje nego lijekovi i stoga se često zanemaruju.

Da se procijene na isti način, u koliko bi se drugih područja medicinskih istraživanja utvrdio sličan raskorak između pitanja o učincima postupaka koji zanimaju bolesnike i kliničare i onih kojima se bave istraživači? Nažalost, čini se da je raskorak pravilo, a ne iznimka.^{18, 19, 20, 21}

Manje promjene u sastavu lijeka rijetko dovode do značajno novih i korisnijih učinaka lijeka, no ipak takva istraživanja terapija dominiraju – ne samo kada je riječ o artritisu nego i o drugim kroničnim stanjima. Kakvo rasipanje resursa!

TKO ODLUČUJE ŠTO ĆE SE ISTRAŽIVATI?

Kako smo došli u tu situaciju koja očito nije zadovoljavajuća? Između ostalog, zbog toga što na ono što istraživači ispituju djeluju negativni vanjski utjecaji.²² Farmaceutska industrija, na primjer, provodi istraživanja za svoju primarnu potrebu – stvaranje profita zbog ispunjavanja odgovornosti prema dioničarima. Njihova odgovornost prema bolesnicima i kliničarima dolazi tek na drugo mjesto. Velika tržišta privlače ulaganja, a primjer velikih tržišta jesu žene koje razmišljaju hoće li uzeti hormonsku nadomjesnu terapiju ili ljudi koji su depresivni, anksiozni, nesretni ili ih boli. Međutim, vrlo je rijetko u posljednjim desetljećima taj komercijalno usmjereni pristup doveo do važnih novih oblika liječenja, čak i za poremećaje s „masovnim tržištem“. Umjesto toga, industrija obično unutar skupine lijekova proizvodi mnogo vrlo sličnih sastojaka – takozvane „i ja također“ lijekove. To podsjeća na vrijeme kada je jedini kruh dostupan u trgovinama bio

UTJECAJ LIJEKOVA „I JA TAKOĐER“ U KANADI

„U Britanskoj Kolumbiji većina (80%) povećanja potrošnje lijekova između 1996. i 2003. godine može se objasniti korištenjem novih, patentiranih lijekova koji ne nude nikakva značajna poboljšanja u odnosu na jeftinije alternative koje su bile dostupne prije 1990. godine. Rastući troškovi primjene tih „i ja također“ lijekova, čija cijena daleko premašuje usporedne lijekove koji su provjereni tijekom vremena, zahtijeva temeljitu reviziju. Način određivanja cijene lijeka, kao onaj u Novom Zelandu, može omogućiti uštede koje će se usmjeriti za druge potrebe u zdravstvu. Primjerice, 350 milijuna dolara (26% ukupne potrošnje na lijekove koji se izdaju na recept) moglo se uštedjeti u Britanskoj Kolumbiji da je cijena polovine lijekova „i ja također“ konzumiranih 2003. godine bila cijenom prilagođena starijim alternativama. Od te uštede mogla bi se financirati plaća za više od tisuću novih liječnika.“

Znajući da popis 20 najprodavanijih lijekova na cijelom svijetu uključuje nove patentirane inačice lijekova koji su već dugo u potvrđenoj uporabi... lijekovi „i ja također“ vjerojatno dominiraju trendom potrošnje u većini razvijenih zemalja.“

Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, *et al.* „Breakthrough“ drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005;331:815-6.

beskonačna varijacija bijelog kruha. Stoga nije čudno što farmaceutska industrija troši više na reklamu nego na istraživanje.

Ali kako industrija uspijeva uvjeriti one koji propisuju lijekove da prihvate takve nove lijekove umjesto postojećih, jeftinijih lijekova? Česta je strategija naručivanje brojnih malih istraživanja koja pokazuju da je davati nove lijekove bolje nego ne davati ništa, a ne provode se istraživanja koja bi saznala jesu li novi lijekovi bolji od postojećih. Nažalost, industriji nije nimalo teško naći liječnike koji će biti voljni uključiti svoje bolesnike u te besplodne pothvate. A isti liječnici na kraju propisuju lijekove koji se ispituju na taj način.²³ Nadalje, nadležna tijela koja odobravaju lijekove često pogoršavaju problem traženjem da se novi lijekovi trebaju usporediti s placebom, umjesto s postojećim učinkovitim načinima liječenja.

Druga strategija jest „pisanje iz sjene“. To je situacija u kojoj profesionalni pisac napiše tekst čije se autorstvo službeno pripíše nekom drugom. Poznate su „autobiografije slavnih“ koje je očito isto tako napisao netko drugi. Međutim, materijali „napisani iz sjene“ pojavljuju se također u akademskim publikacijama – s potencijalno zabrinjavajućim posljedicama. Ponekad farmaceutska industrija zapošljava komunikacijske tvrtke da pripreme članke koji, gle čuda, prikazuju njihov lijek u povoljnom svjetlu. Kada je članak dovršen, unajmi se akademski istraživač koji za „honorar“ postaje njegov „autor“. Tada se članak šalje na objavljivanje. Komentari su posebno popularni za ovu svrhu. Industrija također često koristi dodatke časopisu – zasebno uvezane publikacije koje, iako nose ime časopisa koji ih tiska, često sponzorira industrija i obično ne podliježu rigoroznoj recenziji

LIJEČNICI I FARMACEUTSKE TVRTKE

„Nitko ne zna ukupan iznos koji farmaceutske tvrtke troše na liječnike, ali iz godišnjih izvješća devet najvećih američkih proizvođača lijekova procijenio sam da se radi o desetcima milijardi dolara godišnje. Time je farmaceutska industrija dobila enormnu kontrolu nad načinom na koji liječnici procjenjuju i propisuju njihove lijekove. Njihove opsežne veze s liječnicima, a osobito starijim profesorima na prestižnim medicinskim fakultetima, utječu na rezultate istraživanja, medicinsku praksu, pa čak i na definiciju bolesti.“

Angell M. Drug companies & doctors: a story of corruption. *New York Review of Books*, 15. siječnja 2009.

kao sam časopis.²⁴ Marketinške poruke koje se na taj način oblikuju i predstavljaju preuveličavaju koristi i umanjuju štete od lijeka (pogledajte također 8. poglavlje, str. 97).

Tvrtke koje proizvode lijekove također objavljuju oglase u medicinskim časopisima kako bi predstavile svoje lijekove. Ti oglasi tipično uključuju referencije na izvore dokaza koji podupiru različite tvrdnje. Informacije iz oglasa mogu se na prvi pogled činiti uvjerljivima, ali kada se dokazi neovisno provjere, slika se mijenja. Čak i kada su dokazi izvedeni iz randomiziranih istraživanja – za koje čitatelji oglasa mogu lako pretpostaviti da se radi o pouzdanim procjenama – nije sve onako kakvim se čini. Kada su istraživači analizirali oglase u vodećim medicinskim časopisima da bi vidjeli kakvi su ti dokazi u randomiziranim istraživanjima koje oglasi spominju, utvrdili su da je svega 17% spomenutih istraživanja bilo dobre kvalitete, da su zaista podupirala tvrdnje navedene o lijeku i da ih nije sponzorirala sama farmaceutska tvrtka. A poznato je da istraživanja koja sponzorira farmaceutska industrija češće imaju ishode koji idu u prilog lijeku tvrtke.^{25,26}

Komentari u prestižnim medicinskim časopisima kao što je *The Lancet*²⁷ privukli su pozornost na čudne poticaje koji danas upravljaju nekima koji su uključeni u klinička istraživanja i na sve sumnjivije veze između

JAMČIMO POZITIVNE REZULTATE VAŠIH ISTRAŽIVANJA

Pišući duhoviti članak za božićno izdanje časopisa *British Medical Journal*, dvojica istraživača predstavila su lažnu tvrtku nazvanu HARLOT d.o.o. koja pruža niz usluga sponzorima kliničkih istraživanja. Primjerice:

„Možemo jamčiti pozitivne rezultate za proizvođače sumnjivih lijekova i medicinskih proizvoda koji žele povećati svoj udio na tržištu, za udruge zdravstvenih djelatnika koje žele povećati potražnju za njihovim nepotrebnim dijagnostičkim i terapijskim uslugama i za lokalne i nacionalne zdravstvene administracije koje žele usvojiti iracionalnu zdravstvenu politiku koja je sama sebi svrhom ... za sumnjive ‘i ja također’ lijekove naš tim može jamčiti pozitivne rezultate pokusa.“

Zaprepašteni autori primili su neke naizgled ozbiljne upite o zadivljujućim uslugama tvrtke HARLOT d.o.o.

Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003;327:1442-5.

sveučilišta i industrije. Bivši urednik časopisa *New England Journal of Medicine* otvoreno je upitao: „Prodaje li se akademska medicina?“²⁸

Komercijalni prioriteti nisu jedini perverzni utjecaji na biomedicinska istraživanja koji zanemaruju interese pacijenata. Mnogi ljudi na sveučilištima i u organizacijama koje financiraju istraživanja vjeruju da će poboljšanje zdravlja najvjerojatnije proisteći iz pokušaja da se otkriju temeljni mehanizmi nastanka bolesti. Stoga rade istraživanja u laboratorijima i na životinjama. Iako su takva temeljna istraživanja nesumnjivo potrebna, iznimno je malo dokaza koji podupiru opravdanost činjenice da se za njih izdvaja mnogo više sredstava nego na istraživanja koja uključuju bolesnike.^{29, 30} Posljedica je masovno provođenje laboratorijskih istraživanja koja nisu bila prikladno procijenjena kako bi se vidjelo na koji su način korisna za pacijente.

Jedan od razloga te anomalije jest pretjerani publicitet koji se stvara oko mogućih kliničkih napredaka koji se očekuju od temeljnih istraživanja, osobito genetike (pogledajte 4. poglavlje, str. 42-43 za genetičke testove). No, kako je 2011. godine opazio Sir David Weatherall, ugledni kliničar i istraživač genetičar, „Mnoge od naših pogubnih bolesti nastaju kao posljedica djelovanja velikog broja gena s malim učincima i velikih utjecaja fizičkog i društvenog okoliša. Ovo što mi radimo daje vrijedne informacije o nastanku nekih bolesti, ali također naglašava individualnost i varijabilnost mehanizama koji su u podlozi osnovne bolesti. Očito je doba personalizirane medicine, utemeljene na našem genetičkom ustrojstvu, još uvijek daleko od nas.“³¹

Međutim, već je prošlo pedeset godina od otkrića građe DNA i danas smo suočeni sa stvarnošću. Mnogi su počeli ublažavati svoje ranije tvrdnje o korisnim učincima „genetičke revolucije“ za zdravstvo. Govoreći o potencijalu genetike da omogućiti razvoj novih lijekova, jedan je znanstvenik komentirao: „Zakoračili smo u doba realizma... genetički se aspekti moraju promatrati u vezi s drugim čimbenicima, uključujući okoliš i kliničku uporabu lijekova. Samo zato što lijek ne pomaže bolesniku ne znači da je uzrok toga genetička varijacija u odgovoru na lijek.“³² Uvodni članak u znanstvenom časopisu *Nature*, u broju koji slavi desetu obljetnicu sekvenciranja ljudskoga genoma, navodi: „...postignut je određen napredak, primjerice u obliku lijekova koji ciljaju specifične genske defekte pronađene u nekoliko tipova karcinoma i u nekim rijetkim nasljednim

SAMO TREBA PRONAĆI GEN

„Očekuje se da će genetička revolucija izliječiti svaki problem koji muči čovjeka. Moći ćemo locirati i umnožiti gene koji nas predodređuju za gradnju boljih kuća, uklanjanje zagađenja, da se hrabrije suočimo s karcinomom, uložimo sredstva u svima dostupne vrtiće za djecu i da se suglasimo s lokacijom i izgledom nacionalnog sportskog stadiona. Uskoro će svako novorođenče biti rođeno tako da je genski izjednačeno s drugima. Gen koji, recimo, omogućuje djevojčicama da postignu bolji uspjeh u srednjoj školi od dječaka bit će pronađen i uklonjen. Genetičke mogućnosti su beskonačne... Da, ulazimo u nesiguran svijet, ali svijet koji nosi određenu nadu. Za sve teške moralne neprilike koje nam donesu genetička pitanja, jednoga će dana biti moguće izolirati gen koji će ih riješiti.“

Iannucci A. *The Audacity of Hype*. London: Little, Brown, 2009, str. 270-271

bolestima. Međutim, složenost bioloških zbivanja izvan genoma uništila je rane nade da će to kapanje terapija uskoro postati poplava.³³

Želimo li biti odgovorni, jednostavno ne možemo zanemariti potrebu za provođenjem dobro osmišljenih istraživanja na bolesnicima da bi se provjerile teorije o postupcima liječenja koje nastaju temeljnim istraživanjima. Prečesto se takve teorije nikada ne provjere da bi se vidjelo imaju li doista kakvo značenje za pacijente. Više od dva desetljeća nakon što su istraživači otkrili genski defekt koji uzrokuje cističnu fibrozu ljudi oboljeli od te bolesti još uvijek postavljaju osnovno pitanje. Kada će to otkriće donijeti nekakvu korist za njihovo zdravlje?

Čak i kada su istraživanja naizgled značajna za pacijente, čini se da istraživači prilikom osmišljavanja svojih studija često zanemaruju njihove brige. Zorno to prikazuje situacija u kojoj su liječnici koji se bave liječenjem karcinoma pluća zamoljeni da se stave u položaj bolesnika i da razmisle bi li kao bolesnici, kada bi bili pogodni za uključivanje, pristali sudjelovati u svakom od šest predloženih istraživanja o karcinomu pluća. Između 36% i 89% njih odgovorilo je da *ne* bi sudjelovali.³⁴

Isto su tako u kliničkim istraživanjima o psorijazi – kroničnoj i neugodnoj kožnoj bolesti koja pogađa oko 125 milijuna ljudi širom svijeta – interesi pacijenata dosad bili slabo zastupljeni.^{35, 36} Na primjer, Udruga za psorijazu

ISTRAŽIVANJA SLABO POMAŽU OBOLJELIMA OD PSORIJAZE

„Veoma se mali broj istraživanja bavi usporedbom različitih mogućnosti ili proučava dugoročno liječenje. Trajanje istraživanja neuvjerljivo je kratko uzme li se u obzir kronično trajanje bolesti koja je potencijalno doživotna. Čini se da pouzdano znamo za naše liječenje samo da vrijedi – bolje išta nego ništa. Istraživači su potpuno zanemarili iskustvo, sklonosti, želje i zadovoljstvo pacijenata.“

R. Jobling, predsjednik, Psoriasis Association

Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, eds. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, str. 53-56.

(engl. *Psoriasis Association*) iz Velike Britanije utvrdila je da istraživači u mnogim studijama u kojima se procjenjuju učinci različitih oblika liječenja ustraju u primjeni osporavanog bodovnog sustava. Među brojnim nedostatcima, mana je tog bodovnog sustava što se temelji na mjerama kao što su ukupna površina kože pogođene psorijazom i debljina lezija, dok bolesnike, što nije iznenađujuće, više muče promjene koje se nalaze na licu, dlanovima, tabanima i genitalijama.³⁷

KLJUČNE PORUKE

- Nepotrebna istraživanja gubitak su vremena, truda, novca i drugih resursa, a također su neetična i potencijalno štetna za bolesnike.
- Novo istraživanje trebalo bi se provoditi jedino ako ažuran pregled ranijih istraživanja pokazuje da su potrebna, i to tek nakon što se registriraju.
- Dokazi iz novog istraživanja trebali bi se koristiti za obnovu prethodnog pregleda svih relevantnih dokaza.
- Brojna su istraživanja loše kvalitete i provode se zbog upitnih razloga.
- Loši utjecaji na istraživanja dolaze iz industrije, kao i iz akademske zajednice.
- Pitanja koja su važna pacijentima često se zanemaruju u istraživanjima.

11. PROVOĐENJE PRAVIH ISTRAŽIVANJA TIČE SE SVIH NAS

U prethodnim smo poglavljima pokazali kako se vrijeme, novac i trud mogu uzaludno trošiti provođenjem loših ili nepotrebnih istraživanja o učincima liječenja – istraživanja koja nikada neće odgovoriti na pitanja koja su važna bolesnicima. Nadamo se da smo vas uvjerali kako bi bolja provjera postupaka liječenja u budućnosti trebala biti rezultat partnerstva između pacijenata, kliničara, javnosti i istraživača.

KAKO BOLESNICI I JAVNOST MOGU PRIDONIJETI POBOLJŠANJU ISTRAŽIVANJA?

Nekoć zatvoreni svijet medicine svoja vrata sve više otvara kako bi prihvatio svježije zamisli i nekadašnje „autsajdere“, a superiorni stav liječnika polako nestaje. Kao posljedica toga, pacijenti i javnost sve više i više pridonose provođenju istraživanja u zdravstvu – i onomu što bi trebalo istraživati, kao i načinu na koji se studije provode.¹ Širom svijeta raste potpora za suradnju s pacijentima kao partnerima u istraživačkom procesu te su danas dostupne korisne smjernice profesionalcima koji u svoj rad žele uključiti pacijente i javnost.^{2, 3, 4}

Pacijenti imaju iskustva koja mogu pridonijeti raspravi o problemima svojim uvidom. Njihovo znanje iz prve ruke može omogućiti uvid u načine na koji ljudi reagiraju na bolest i kako to utječe na izbor liječenja. Sve više dokaza iz anketiranja upitnikom,⁵ sustavnih pregleda istraživanja,¹ znanstvenih radova o pojedinim istraživanjima⁶ i procjena utjecaja⁷ pokazuje

PACIJENTOV IZBOR: DAVID I GOLIJAT

„Tko se može pobrinuti da se istraživačka pitanja stvarno bave najvećim potrebama pacijenata u čitavom njihovom jadu i raznolikosti? Zašto se ne postavljaju najvažnija pitanja? Tko trenutno postavlja pitanja? Tko bi ih trebao postavljati? Tko će upravljati određivanjem prioriteta? Pacijenti najbolje mogu prepoznati medicinske teme koje su njima najvažnije i koje se odnose na njihovu udobnost, njegu i kvalitetu života, kao i trajanje života. Pacijenti su David, koji mora odapeti svoju pračku prema Golijatima farmaceutskih tvrtki, kojima dokazi trebaju da bi promovirali svoje proizvode i stvarali profit te prema istraživačima koji su vođeni znatiželjom, potrebom da osiguraju novac za istraživanja, profesionalnim priznanjem i razvojem karijere. Profit, znanstvena znatiželja, novac za istraživanja i znanstvene publikacije prihvatljivi su jedino ako je glavna motivacija dobrobit pacijenata. Neovisni pacijenti i organizacije koje se zalažu za kvalitetna istraživanja također trebaju pripremiti svoje pračke, pomno izabrati svoj kamen, naciljati i pobijediti.“

Refractor. Patients' choice: David and Goliath. *Lancet* 2001;358:768.

da uključivanje pacijenata i javnosti može pridonijeti poboljšanju postupaka provjere učinaka liječenja.

Među mnogim inicijativama ističe se Cochrane kolaboracija (engl. *The Cochrane Collaboration*; www.cochrane.org), međunarodna mreža posvećena izradi sustavnih pregleda o učinkovitosti terapija – najboljih postojećih dokaza o liječenju, koja u svoje aktivnosti uključuje pacijente otkako je osnovana 1993. godine. Inicijativa Jamesa Linda (engl. *The James Lind Alliance*; www.lindalliance.org), utemeljena 2004. godine, povezuje pacijente, njihove njegovatelje i kliničare kako bi se prepoznala najvažnija neodgovorena pitanja o učincima liječenja i predložili prioriteta za istraživanja. Takve informacije o terapijskim dvojabama pomažu onima koji financiraju istraživanja u zdravstvu kako bi saznali što je najvažnije pacijentima i kliničarima.⁸ Počevši od 2008. godine, Europska komisija financira projekt za promicanje uloge koju udruge pacijenata mogu imati u kliničkim istraživanjima, s ciljem prikupljanja iskustava među europskim zemljama na radionicama, u izvješćima i drugim vrstama razmjene.⁹ U drugim zemljama javnost također aktivno sudjeluje u istraživačkim aktivnostima.

KLJUČNO PARTNERSTVO

„Istraživanje na ljudima naprosto se ne može provesti u Nacionalnoj zdravstvenoj službi (engl. *National Health Service – NHS*) bez uključivanja pacijenata i javnosti. Bez obzira na to koliko složeno bilo istraživanje ili koliko je genijalan istraživač, bolesnici i javnost uvijek omogućuju jedinstvene i neprocjenjive uvide. Njihov savjet pri ustroju, provođenju i procjenjivanju istraživanja uvijek studije čini učinkovitijim, uvjerljivijim, a često i isplativijim.“

Prof. Sally Davies. Predgovor, Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Dostupno na: www.invo.org.uk.

Uloge se kontinuirano razvijaju¹⁰ na različite načine, omogućujući pacijentima i javnosti suradnju sa zdravstvenim djelatnicima, pri čemu se razvijaju nove metode te suradnje (pogledajte dolje *Premošćivanje jaza između pacijenata i istraživača* i 13. poglavlje, druga točka, *Propisan ustroj i provedba istraživanja*).¹¹ To se događa u cijelom spektru istraživačkih aktivnosti, uključujući:

- formuliranje pitanja koja će se istražiti
- ustroj projekata, uključujući biranje ishoda koji su važni
- upravljanje projektom
- osmišljavanje brošura s informacijama za bolesnike
- analizu i tumačenje rezultata i
- širenje i usvajanje rezultata u praksi, čime se omogućuju odluke bolesnika o načinima liječenja zasnovane na informiranosti.

UKLJUČIVANJE PACIJENATA U ISTRAŽIVANJA

Kako je došlo do toga da se pacijenti uključuju u organizaciju istraživanja? U 3. poglavlju pokazali smo kako je suviše liječenje koje se ranije nametalo ženama oboljelima od karcinoma dojke dovelo do niza prigovora i promjena, najprije od strane nove generacije kliničara-istraživača, a onda i od pacijentica. Kliničari i pacijentice surađivali su na prikupljanju znanstvenih dokaza koji su zadovoljili i rigorozne znanstvene

standarde i potrebe žena. Kada su žene počele propitivati praksu radikalne mastektomije, poslale su poruku da ih zanima nešto više od iskorjenjivanja karcinoma; zahtijevale su da se čuje i njihov glas pri određivanju metoda koje se koriste za prepoznavanje učinkovitih načina liječenja bolesti.

Nekoliko je mogućih putova za pacijente i pripadnike javnosti koji žele biti potpuno uključeni kao suradnici istraživača. Mogu biti uključeni pojedinačno ili kao članovi skupine u aktivnostima za potporu oboljelima od određene bolesti ili mogu sudjelovati u aktivnostima koje netko drugi vodi, kao što su fokusne skupine. Bez obzira na način kako su uključeni, za početak je važno upoznati ih s osnovama znanstvene metodologije, tako da samouvjereno i učinkovito mogu pridonijeti partnerstvu sa zdravstvenim profesionalcima. A za to će im biti potrebne kvalitetne informacije i izobrazba koja odgovara njihovoj ulozi. U 12. poglavlju dalje ćemo objasniti zašto je način na koji se informacija predstavlja, osobito kada je u pitanju statistika, iznimno važan za istinsko razumijevanje. Isto tako, postoji i mnogo diskretnijih načina na koje pacijenti i javnost mogu pridonijeti istraživačkim naporima, osobito ako možemo razviti kulturu suradnje u kojoj se prihvaćaju prijedlozi i opažanja s gledišta pacijenta.

Danas aktivni pacijenti-istraživači mogu biti zahvalni „pacijentima pionirima“ koji su im svojim aktivnostima utrli put, jer su shvatili da trebaju izraziti svoje mišljenje i osporiti *status quo* – a da im za to trebaju točne informacije. Tako su se ranih 1970-ih u SAD-u članice male skupine oboljelih od karcinoma dojke koju je predvodila Rose Kushner odlučile educirati kako bi mogle bolje djelovati. Nakon toga počele su educirati druge. Kushner je i sama imala karcinom dojke, a honorarno se bavila pisanjem, pa je u ranim 1970-ima počela propitivati tradicionalni autoritarni odnos između liječnika i pacijenta, kao i potrebu za radikalnom kirurgijom.¹² Na temelju svojih detaljnih proučavanja dokaza o učincima radikalne mastektomije napisala je knjigu. Do kraja desetljeća njezin utjecaj i popularnost bili su takvi da je počela raditi s američkim Nacionalnim institutom za karcinome (engl. *National Cancer Institute*) na provjeravanju prijedloga za nova istraživanja.¹³ Slično je i u Velikoj Britaniji manjak informacija potaknuo žene na akciju. Betty Westgate osnovala je Udruhu žena s odstranjenom dojkom (engl. *Mastectomy Association*) 1970-ih, a 1980-ih Vicky Clement-Jones utemeljila je dobrotvornu organizaciju Podrška oboljelima od karcinoma (engl. *CancerBACUP*, koja je danas dio Macmillanove podrške oboljelima od karcinoma, engl. *Macmillan Cancer Support*).

Oboljeli od HIV/AIDS-a u SAD-u su krajem 1980-ih znali iznimno mnogo o svojoj bolesti. Da bi obranili svoje interese u borbi protiv sustava, politički su se aktivirali, pri čemu su utrljali put za sudjelovanje pacijenata u osmišljavanju studija. Uključivanje pacijenata na kraju je dovelo do toga da se bolesnicima nudio izbor različitih oblika liječenja o kojima su se provodila istraživanja, kao i fleksibilni ustroji istraživanja, da bi se ohrabrilo njihovo sudjelovanje. Isto se ponovilo ranih 1990-ih u Velikoj Britaniji kada je udruga oboljelih od AIDS-a uključena u istraživanja u londonskoj bolnici Chelsea and Westminster Hospital, gdje su bolesnici bili uključeni u osmišljavanje studije.¹⁴

Ti aktivisti za HIV/AIDS natjerali su istraživače na drukčiji pristup: neki su istraživači smatrali da organizirane skupine pacijenata unose pomutnju, a zapravo se radilo o legitimnom propitivanju načina na koji istraživači tumače dvojbe. Dotad su istraživači uglavnom zanemarivali ishode koji su važni pacijentima. S druge strane, pacijenti su shvatili da je opasno brzopletu donositi prosudbe o učincima novih lijekova, a isto tako da nisu primjereni zahtjevi da se „obećavajući“ novi lijekovi za HIV/AIDS puste na tržište prije nego li se rigorozno procijene. Znanstvenici su uspjeli pokazati da takvo „samilosno odobravanje“ novih lijekova samo produljuje agoniju i dvojbe za trenutne i buduće bolesnike. Bolesnici su uzvratili da je suradnja

AIDS: ULOGA LAIKA

„U procjenu vjerodostojnosti znanstvenih informacija o AIDS-u uključio se neuobičajeno velik broj igrača sa svih strana. A intervencije laika u objavi i procjeni znanstvenih tvrdnji pomogle su oblikovati ono što se smatra da se zna o infekciji HIV-om – baš kao što su nam otežale razlikovanje ‘laika’ i ‘stručnjaka’. Ni u jednom trenutku nije se moglo sa sigurnošću znati jesu li doista vjerodostojne tvrdnje o novim spoznajama i osobe koje su to tvrdile. Međutim, na dubljoj razini, uložili su uključivali same mehanizme za procjenu vjerodostojnosti: kako se prosuđuje o znanstvenim tvrdnjama i tko o tome odlučuje? [Kao što ovo istraživanje pokazuje,] rasprave *unutar* znanosti istodobno su rasprave *o* znanosti i načinu na koji je treba provoditi – ili tko bi to trebao raditi.“

Epstein S. *Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge*. London: University of California Press, 1996.

pospješila razumijevanje i bolesnika i istraživača o potrebi za kontroliranim procjenama učinaka liječenja koje se ne požuruju i koje se zajednički osmišljavaju, uzimajući u obzir potrebe obiju strana.¹⁵

Jedno je istraživanje o AIDS-u 1990-ih osobito dobro prikazalo zašto je važno uključiti pacijente u istraživanja. Bilo je to vrijeme netom nakon što je lijek zidovudin uveden za liječenje AIDS-a. Kod bolesnika s uznapredovalom bolešću pronađeni su dobri dokazi za njegov koristan učinak. Očito sljedeće pitanje bilo je može li korištenje zidovudina ranije u tijeku infekcije odgoditi napredak bolesti i još više poboljšati preživljavanje. Stoga su započeta istraživanja u SAD-u i Europi kako bi se provjerila ta mogućnost. U SAD-u je istraživanje zaustavljeno ranije kada je uočen moguć, ali još uvijek nesiguran pozitivan učinak. Uz aktivno sudjelovanje i suglasnost predstavnika pacijenata, i unatoč američkim rezultatima, europsko istraživanje provedeno je do jasnog kraja. Zaključci su bili vrlo različiti: nije se pokazalo da zidovudin primijenjen rano u tijeku infekcije donosi ikakvu korist. Jedini jasan učinak lijeka u tim okolnostima bile su njegove neželjene nuspojave.¹⁶

KAKO PACIJENTI MOGU UGROZITI OBJEKTIVNU PROVJERU UČINAKA LIJEČENJA?

Uključivanje pacijenata u istraživanje nije uvijek korisno za objektivnu provjeru učinaka liječenja. Anketiranje istraživača provedeno 2001. godine otkrilo je neka vrlo pozitivna iskustva koja su proistekla iz uključivanja pacijenata u provođenje kliničkih istraživanja, ali isto je tako razotkrilo neke aktualne probleme koji su uglavnom nastajali zbog toga što nitko nije imao iskustva u takvom obliku suradnje. Naime, često je dolazilo do značajnih odgoda u započinjanju istraživanja. Također je postojala sumnja o mogućim sukobima interesa i „reprezentativnosti“ pojedinih pacijenata koji još nisu shvaćali da na sastancima o kliničkim istraživanjima ne mogu zastupati isključivo svoje vlastite interese.⁵

Činilo se da mnogi od tih problema nastaju zbog toga što pacijenti nemaju dovoljno znanja i razumijevanja za način na koji se istraživanja provode i financiraju. Beznadne situacije ponekad dovode do očajničkih pokušaja pacijenata da se domognu liječenja koje nije bilo prikladno procijenjeno i koje može učiniti više štete nego dobra, čak i za bolesnike koji umiru. Već

smo spomenuli način na koji je lobiranje pacijenata i njihovih zagovornika za „samilosno“ puštanje na tržište „obecavajućih“ novih lijekova za liječenje AIDS-a imalo i svoje negativne posljedice: odgodilo je prepoznavanje oblika liječenja koji dovode do rezultata koji su važni pacijentima. U novije smo vrijeme mogli vidjeti kako kontraproduktivno i neutemeljeno lobiranje, i od pojedinaca i od skupina pacijenata, može negativno utjecati na propisivanje lijekova za multiplu sklerozu i karcinom dojke.

Sredinom 1990-ih uvedeni su interferoni za liječenje bolesnika s relapsno-remitirajućim oblikom multiple skleroze na temelju vrlo oskudnih dokaza o korisnom učinku. Vrlo su brzo bolesnici sa svim oblicima multiple skleroze počeli zahtijevati te skupe lijekove, a zdravstveni fondovi prihvaćali su to financirati. Interferoni su postali prihvaćeni kao standardno liječenje te teške bolesti. Zbog toga nikada nećemo znati koji je prikladan način davanja interferona kod multiple skleroze – istraživanje nikad nije provedeno, a

SNAGA DODIJAVANJA I NOVI LIJEKOVI

„Novi lijekovi po svojoj su prirodi nepotpuni pripravnici jer potpune informacije o njihovoj sigurnosti, učinkovitosti i utjecaju na troškove još uvijek nisu dostupne.

Važno je naglasiti da oduševljena potpora svemu onom što je ‘novo’ nije ograničena na tisak, već se često može vidjeti i u drugim medijima pa i u medicinskoj i znanstvenoj zajednici.

‘Snaga dodijavanja’ koncept je koji se obično povezuje s oglašavanjem koje je usmjereno prema djeci. Pitanje koje trebamo postaviti u tom kontekstu jest: jesmo li svjedoci snage dodijavanja pacijenata ili smo svjedoci nakaradnog oglašavanja usmjerenog izravno prema potrošačima koje potencira svijest o novim proizvodima te dovodi do toga da pacijenti, udruge pa i kliničari zahtijevaju da ti lijekovi postanu dostupni? Ako je to doista tako, onda moramo saznati više o tome što potiče takav oblik reklamiranja, koji je njegov stvarni utjecaj na ponašanje kliničara i potrošača i je li on uopće dopušten u okviru postojećih regulatornih propisa o medicinskoj praksi.“

Wilson PM, Booth AM, Eastwood A et al. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32

sad je prekasno da se sat vrati unatrag. Međutim, kako je vrijeme prolazilo, jedno je postalo kristalno jasno – interferoni imaju neugodne nuspojave kao što su, primjerice, simptomi nalik gripi.

Kao što smo objasnili u 1. poglavlju, na str. 9-12, Herceptin (trastuzumab) nije čudotvorni lijek za sve žene s karcinomom dojke. Prvo, njegova učinkovitost ovisi o osobitom genetičkom obilježju tumora koji je prisutan u samo jedne od pet žena s karcinomom dojke. Osim toga, lijek ima potencijalno ozbiljne nuspojave za srce. Unatoč tome, lobiranje pacijenata, potaknuto mahnitom medijskom kampanjom, navelo je političare da popuste zahtjevima javnog mnijenja: uporaba Herceptina službeno je podržana, bez prihvaćanja postojećih dokaza ili priznanja da se dodatni dokazi o odnosu između koristi i štetnih učinaka još uvijek čekaju.

UDRUGE PACIJENATA: NEOVISNI GLASOVI ILI IPAK NE?

Još jedan manje poznat sukob interesa odnosi se na vezu između udruga pacijenata i farmaceutske industrije. Većina udruga pacijenata raspolaže s vrlo malo novca, oslanjaju se na dobrovoljce i dobivaju vrlo malo sredstava iz neovisnih izvora. Donacije i zajednički projekti s farmaceutskim tvrtkama mogu im pomoći da narastu i postanu utjecajnije, ali isto tako mogu iskriviti i pogrešno predstaviti ciljeve pacijenata, uključujući i njihov interes za istraživanja. Razinu tog problema teško je točno procijeniti, ali fascinantni su podatci dobiveni anketom koja je provedena kako bi se procijenili razmjeri korporativnog sponzorstva među udrugama pacijenata i potrošača koje surađuju s Europskom agencijom za lijekove. Ta agencija koordinira procjenu i nadzor nad novim lijekovima u cijeloj Europi i, što je pohvalno, aktivno uključuje udruge pacijenata i potrošača u svoje regulatorne aktivnosti. Međutim, kada su 23 takve udruge anketirane između 2006. i 2008. godine, utvrđeno je da 15 udruga prima djelomičan ili znatan dio svojih financijskih sredstava od proizvođača lijekova ili organizacija farmaceutske industrije. Štoviše, manje od polovice udruga Agenciji je točno predstavilo izvor ili količinu primljenih sredstava.¹⁷

U nekim slučajevima farmaceutske tvrtke stvaraju organizacije pacijenata kako bi one zagovarale njihove proizvode. Primjerice, jedna od tvrtki koje proizvode interferon utemeljila je novu udruhu pacijenata, „Akcija za pristup“ (engl. *Action for Access*), kako bi navela Nacionalnu zdravstvenu službu Velike Britanije da omogući liječenje multiple skleroze interferonom (pogledajte gore).^{18,19} Od cijelog tog publiciteta jedina je poruka koju su čuli

UKLJUČIVANJE GRAĐANA S CILJEM POBOLJŠANJA ZDRAVSTVA

„Splet interesa između interesnih skupina, onih koji prodaju lijekove i onih koji ih propisuju stvara snažan utjecaj koji gotovo uvijek tjera odgovorne u zdravstvu u jednom smjeru: više testova, više procedura, više kreveta, više tableta...

Kao netko tko piše o toj temi više od desetljeća, osjećam da u raspravi često nedostaje glas koji istinski predstavlja javni interes. Sponzorirane interesne skupine brzo počnu slaviti novi oblik liječenja ili tehnologiju, ali su spore u javnom kritiziranju njegove ograničene učinkovitosti, pretjeranih troškova ili prave opasnosti. A kao i mnoge novinare, političare lako zastraše iskusni zdravstveni profesionalci i strastveni zagovornici određenih terapija koji pak prečesto svoj ugled poklanjaju marketinškim kampanjama kojima se proširuju definicije bolesti i zagovaraju najskuplja rješenja.

Pojava novih građanskih lobija u zdravstvu koji su dobro upoznati s načinom na koji znanstveni dokazi mogu biti korišteni, ali i zlouporabljani, može dovesti do informiranije rasprave o prioritetima na koje treba usmjeriti sredstva. Takve skupine građana mogle bi rutinski razotkriti varljivi marketing u medijima te ponuditi javnosti i odgovornima u zdravstvu realnu i učenu procjenu rizika, koristi i troškova mnogo šireg razmjera zdravstvenih strategija.“

Moynihan R. Power to the people. *BMJ* 2011;342:d2002.

pacijenti bila ta da je interferon učinkovit, ali preskup – a zapravo je pravo pitanje bilo ima li lijek ikakve korisne učinke.

PREMOŠĆIVANJE JAZA IZMEĐU PACIJENATA I ISTRAŽIVAČA

Ranije smo skrenuli pozornost na probleme koji se mogu pojaviti nakon što se pacijenti uključe u provjeru postupaka liječenja, i na koje načine nenamjerno mogu ugroziti objektivnost provjere liječenja. Kao i u brojnim drugim situacijama, dobre namjere ne jamče da će se napraviti više dobra nego štete. No, ipak postoje jasni primjeri koji pokazuju kako suradnja istraživača i pacijenata u svrhu odabira i ustroja istraživanja može biti korisna. Stoga mnogi istraživači aktivno traže pacijente s kojima mogu surađivati.

Primjer uspješne suradnje na pripremi istraživanja jest ono u kojemu su znanstvenici s bolesnicima i potencijalnim bolesnicima raspravljali o problemima koji se pojavljuju pri provjeri terapija koje se primjenjuju u žurnim situacijama. Kako bi liječenje akutnog moždanog udara bilo uspješno, terapiju treba primijeniti što ranije nakon nastanka udara. Budući da nisu bili sigurni koji bi bio najbolji način za provođenje takvih istraživanja, istraživači su zatražili pomoć bolesnika i njihovih skrbnika. Dogovoren je sastanak sa skupinom bolesnika i zdravstvenim djelatnicima i napravljene su fokusne skupine sa starijim ljudima. Temeljem tih priprema razjašnjeni su planovi za provođenje istraživanja, a bolesnici su pomogli istraživačima u pripremi i doradi letaka s informacijama o istraživanju.²⁰

Takvo detaljno preliminarno planiranje omogućilo je definiranje planova za randomizirano istraživanje koje je etičko povjerenstvo odmah odobrilo. Sudionici fokusne skupine prepoznali su etičke dileme koje se pojavljuju kada je potrebno tražiti informirani pristanak od nekoga s akutnom bolešću, što ih vjerojatno zbuni, ili od nekoga tko ne može komunicirati, ili je čak u nesvijesti. Oni su za tu situaciju mogli predložiti rješenja koja su pomogla da se ustroji istraživanje koje će biti prihvatljivo svima, a isto tako pomogli su da se značajno poprave brošure s informacijama.

Istraživači koji se bave društvenim znanostima sve se češće uključuju u istraživačke timove kako bi s pacijentima formalno istražili osjetljive sastavnice bolesti i tako poboljšali način na koji se istraživanja provode. U kliničkom istraživanju provedenom među muškarcima s ograničenim karcinomom prostate istraživači su htjeli usporediti tri potpuno različita oblika liječenja – kirurški zahvat, radioterapiju i „promatranje i čekanje“ – što se pokazalo problematičnim i za kliničare koji su potencijalnim ispitanicima nudili sudjelovanje u istraživanju, kao i za bolesnike koji su pokušavali odlučiti hoće li u istraživanju sudjelovati ili neće. Kliničarima je bilo vrlo neugodno opisivati izbor koji je uključivao „promatranje i čekanje“, pa su ga često ostavljali za kraj i neuvjerljivo ga opisivali jer su bili pogrešno uvjereni da bi muškarcima koje se poziva na uključivanje u istraživanje ta mogućnost mogla biti neprihvatljiva. Stoga su znanstvenici koji se bave društvenim istraživanjima pozvani da istraže koliko je to prihvatljivo i tako utvrde je li uopće moguće provesti kliničko istraživanje onako kako je zamišljeno.

Rezultati društvenjaka bili su pravo otkriće.²¹ Pokazali su da bi „promatranje i čekanje“ bilo prihvatljiva treća opcija u istraživanju ako

se opiše kao „aktivno nadziranje“, ako liječnik pri pozivu za uključivanje pacijentima ne odgađa opisivanje tog izbora do posljednjeg trenutka i ako liječnici detaljno opišu aktivno nadziranje izrazima koje bolesnici mogu razumjeti.

Istraživanje je premostilo jaz između liječnika i pacijenata i utvrdilo osobite probleme koji su predstavljali teškoće objema stranama, a koji su se lako mogli riješiti boljom prezentacijom mogućnosti liječenja. Posljedično se tijekom vremena povećao broj muškaraca koji su se nakon upita pristali uključiti u istraživanje. Ranije bi od deset muškaraca četiri pristalo sudjelovati, a nakon promjene taj broj povećao se na sedam. Brže uključivanje bolesnika u istraživanje omogućilo je da se učinci svih tih oblika liječenja za muškarce s ograničenim karcinomom prostate ispituju ranije nego što bi to bilo moguće bez pripremnog istraživanja. A zbog toga što je karcinom prostate česta bolest, rezultati istraživanja tih triju oblika liječenja mogu pomoći mnogim muškarcima u budućnosti, i to mnogo ranije nego što bi se to možda napravilo bez tih rezultata.

SURADNJA JE DOBRO ULAGANJE U BUDUĆNOST

Postoje brojni načini na koje se pacijenti i javnost mogu uključiti u testiranje terapija. Kao što smo već pokazali, oni mogu biti glavni pokretači – oni koji će ukazati na nedovoljno razumijevanja i potrebu za nalaženjem novih načina za provođenje istraživanja. Njihov doprinos istraživači mogu pospješiti; oni mogu biti uključeni u neke dijelove procesa, ali ne i u druge; mogu biti uključeni od trenutka uočavanja neke dvojbe koju je potrebno razjasniti pa sve do primjene rezultata u praksi i obnavljanja sustavnih pregleda novim rezultatima projekta; i u jednom projektu mogu biti uključeni na različite načine. Ponekad inicijativa dolazi od njih samih. Nema čvrstog pravila – prihvatljivost različitih strategija i pristupa u nekom istraživanju određuje koju strategiju izabrati. Kao što to pokazuje prethodna priča o ograničenom karcinomu prostate, metode se neprestano razvijaju i unaprjeđuju – nekad čak i u tijeku samog projekta.

Kada pacijenti i istraživači surađuju, stvara se moćna kombinacija za smanjivanje dvojbi o liječenju koja svima nama može pomoći. Dobre izgleda za budućnost daju različite metode koje će omogućiti taj zajednički rad, pogotovo kada su prilagođene individualnim istraživanjima u prihvatljivim okvirima i kada ih podrže nacionalne znanstvene organizacije.

KLJUČNE PORUKE

- Suradnja pacijenata i istraživača može pomoći da se prepoznaju i smanje dvojbe o liječenju.
- Doprinos pacijenata može omogućiti bolja istraživanja.
- Pacijenti ponekad nenamjerno ugrožavaju objektivnu provjeru postupaka liječenja.
- Povezanost između organizacija pacijenata i farmaceutske industrije može rezultirati pogrešnim informacijama o učincima terapija.
- Kako bi dali značajan doprinos, pacijentima treba više općeg znanja o istraživanju i bolji pristup nepristranim informacijama.
- Ne postoji jedan „pravi način“ za suradnju pacijenata tijekom provedbe istraživanja.
- Sudjelovanje pacijenata treba biti primjereno ciljevima istraživanja.
- Načini na koje pacijenti mogu biti uključeni u istraživanja neprestano se razvijaju i unaprjeđuju.

12. ŠTO, DAKLE, ZDRAVSTVO ČINI BOLJIM?

U prethodnim poglavljima prikazali smo brojne primjere koji pokazuju zašto se postupci liječenja mogu – i trebaju – temeljiti na pouzdanim istraživanjima, ustrojenima tako da odgovore na pitanja koja su važna pacijentima. Bez obzira na to jesmo li dio javnosti, pacijenti ili zdravstveni djelatnici, učinci terapija važni su svima nama, na ovaj ili onaj način. Nužni su nam čvrsti dokazi iz objektivne provjere terapija.

U ovom ćemo poglavlju vidjeti kako takvi dokazi mogu utjecati na medicinsku praksu, tako da odluke o liječenju pojedinca zajedno donose kliničari i pacijenti. Dobre odluke trebale bi se temeljiti na dobrim dokazima koji će nas upoznati s vjerojatnim posljedicama različitih terapijskih mogućnosti. Međutim, značenje i vrijednost tih posljedica bit će različiti za svakog ponaosob. Stoga, koristeći iste dokaze, jedna osoba može donijeti jednu odluku, a druga osoba može odlučiti potpuno drukčije. Primjerice, potpuno funkcionalan prst može mnogo značiti profesionalnom glazbeniku, dobar osjet njuha bit će važan kuharu, a dobar vid fotografu – mnogo više no što bi značili nekim drugim ljudima. Oni stoga mogu biti spremni na veće napore ili veće rizike da bi postigli rezultat koji im je važan. Odnos dokaza i odluka jest složen, pa će većina ovoga poglavlja biti posvećena nekim zajedničkim pitanjima koja su važna za tu temu.

Međutim, prije toga detaljnije ćemo razmotriti što je to „zajedničko odlučivanje“ i pokazati kako bi to moglo izgledati u praksi. Zajedničko je odlučivanje kompromis između medicinskog autoriteta i prepuštanja pacijentima da sami donesu odluke. Pacijenti se redovito žale na manjak informacija, međutim, posve prirodno, imaju različita očekivanja o odgovornostima koje žele prihvatiti.^{1,2}

ZAJEDNIČKO ODLUČIVANJE

„Zajedničko odlučivanje definirano je kao ‘proces uključivanja pacijenata u kliničke odluke’. U tom bi se procesu profesionalci trebali potruditi definirati probleme dovoljno jasno i otvoreno kako bi pacijenti mogli shvatiti dvojbe koje okružuju većinu odluka u medicini i kako bi onda lakše birali između nekoliko različitih mogućnosti. Stručnost kliničara usmjerena je prema dijagnostici i definiranju potencijalnih oblika liječenja prema kliničkim prioritetima. Od pacijenta se očekuje da prepozna i kaže što je njemu važno i koji su mu osobni prioriteti, ovisno o njegovim društvenim okolnostima.“

Prilagodeno iz Thornton H. Evidence-based healthcare. What roles for patients? In: Edwards A, Elwyn G, eds. *Shared decision-making in health care. Achieving evidence-based patient choice. Second edition.* Oxford: Oxford University Press, 2009, str. 39.

Nekima je draže ne ulaziti u detalje o njihovoj bolesti i mogućim oblicima liječenja i radije bi stvari potpuno prepustili zdravstvenim djelatnicima, ali mnogi bi rado htjeli znati više. Onima koji žele više informacija trebalo bi omogućiti pristup dobro napisanim materijalima i iskusnim zdravstvenim stručnjacima koji im mogu savjetovati kako i gdje mogu dobiti informacije koje će najbolje odgovarati njihovim potrebama.

Ideje o tome što čini „idealno savjetovanje s liječnikom“ mogu se znatno razlikovati od jedne do druge osobe. Neki ljudi vole ovisiti o drugima, a drugima je draže preuzeti kontrolu. Veća uloga u odlučivanju – s ohrabrenjem liječnika – može biti najkorisniji pristup, a može postati i omiljena mogućnost jednom kada pacijenti iskuse kako to funkcionira. Pacijentovo jednostavno pitanje može otvoriti dijalog, kao što ćemo pokazati nešto poslije. Ono što je važno jest da se pacijentima može pomoći da se osjećaju uključeni u svoju skrb ako se prema njima odnosi kao prema ravnopravnim partnerima, bez obzira na mjeru u kojoj žele biti uključeni.

KAKO SE IDEJE IZ OVE KNJIGE MOGU ODNOSITI NA VAS?

Iako ne postoje dva jednaka savjetovanja s liječnikom, vodeći principi kako donijeti najbolje moguće odluke, onako kako se to predlaže u ovoj knjizi, jesu isti. Cilj je da i pacijent i liječnik budu zadovoljni konzultacijom jer su zajedno raspravili stvari u svjetlu najboljih postojećih relevantnih

Pretrage potvrđuju našu dijagnozu. Trebamo odlučiti što je sada najbolje učiniti.

1. Što bi se dogodilo ako ne učinim ništa?
2. Koje mi terapije možete preporučiti?
3. Što bi bilo najbolje za mene?
4. Koje su moguće prednosti? Ima li kakvih neželjenih posljedica?



Dijalog između liječnika i pacijentice i neka pitanja koja treba postaviti.

dokaza. Pacijenti od liječnika traže savjet o različitim zdravstvenim problemima – neki su kratkotrajni, neki dugotrajni, neki ugrožavaju život, a neki su jednostavno neugodni. Njihove osobne okolnosti beskrajno će se razlikovati, ali svi će oni imati pitanja na koja treba odgovoriti tako da mogu odlučiti što žele učiniti.

Kako bismo to objasnili, počet ćemo prikazom razgovora između pacijenta i liječnika o vrlo čestom problemu – osteoartritisu koljena (upali koja nastaje zbog „trošenja“ zgloba). Pritom ćemo odgovoriti na osnovna pitanja o uporabi dokaza iz istraživanja za informiranje u praksi – pitanja na koja pacijenti s različitim stanjima žele odgovor kada razgovaraju s liječnikom i pitanja koja bi čitatelji ove knjige lako mogli postaviti nakon čitanja ranijih poglavlja.

ZAJEDNIČKO ODLUČIVANJE: SAVJETOVANJE O ČESTOJ BOLESTI

Liječnik: Vi imate umjereni osteoartritis koljena koji se često pojavljuje tijekom starenja. Kaže se još da je to artritis koji nastaje zbog „trošenja“ zgloba. Obično je tijek bolesti obilježen izmjenjivanjem razdoblja pogoršanja i poboljšanja ali s polaganim pogoršanjem tijekom godina. Koliko vam trenutno smeta?

Pacijentica: Ako pretjeram, koljena me jako bole i to može potrajati satima, zbog čega imam problema sa spavanjem. Nedavno se bol pogoršala i počela sam se brinuti da ću morati ići na zamjenu koljena.

Liječnik: Zamjena koljena svakako je jedna od mogućnosti, ali obično je čuvamo do onog trenutka kada jednostavnije mjere više ne pomažu.

Pacijentica: Pa što mi drugo možete predložiti?

Liječnik: Jednostavni analgetici ili protuupalni lijekovi mogu ublažiti bol. Osim lijekova, postoje posebne vježbe kojima se jačaju mišići oko koljena i koje vam mogu pomoći u održavanju funkcije i smanjenju boli. Želite li više informacija o tim mogućnostima?

Pacijentica: Ti lijekovi nadražuju mi želudac pa bih htjela čuti više o vježbama.

Liječnik: Dobro. Dat ću vam letak u kojemu su objašnjene neke od vježbi, ali isto ću vas tako poslati fizioterapeutu. U međuvremenu, možete sigurno za bol redovito uzimati paracetamol i budite aktivni.

Pacijentica: To je u redu, ali zar nema nekih drugih mogućnosti liječenja?

Liječnik: Postoje druge mogućnosti za teški osteoartritis. Ali u vašem stupnju bolesti realno je očekivati da će vam se stanje postupno popraviti kada vježbama počnete ojačavati mišiće, bolje ćete spavati jer će vas manje boljeti i moći ćete napraviti više stvari. Također možete razmisliti o plivanju ili češćim šetnjama s psom, što će vam ne samo ojačati mišiće nego će vam pomoći i da se općenito dobro osjećate, ali isto tako i da održavate svoju tjelesnu težinu pod kontrolom. Mislim da možemo odgoditi razmatranje drastičnijih mogućnosti liječenja dok ne vidimo kako će ići s vježbama i ublažavanjem boli. Ali nemojte se ustručavati opet doći k meni ako budete razočarani napretkom.

PITANJA O PREVOĐENJU DOKAZA IZ ISTRAŽIVANJA U PRAKSU

PITANJE 1: ZAR NIJE VRIJEDNO ISPROBATI SVE KADA PACIJENT IMA BOLEST OPASNU PO ŽIVOT?

Želja da se isproba najnoviji „čudesni lijek“ može biti vrlo primamljiva, isto kao i želja da se slijedi primjer neke slavne osobe koja se u medijima kune na učinke određenog postupka, a koji često uključuje „alternativnu“ medicinu koja se neizmjerljivo reklamira, ali nije testirana. Standardne terapije mogu se činiti mnogo manje glamuroznima i obećavajućima, ali većina onih koje se koriste za bolesti koje ugrožavaju život detaljno su testirane da bi se utvrdilo koliko su učinkovite i sigurne. Stoga je važno započeti s traženjem najboljeg dokaza jer to čovjeku može uštedjeti mnogo vremena, razočaranja, ali i novca.

Konvencionalna medicina, općenito rečeno, svjesna je da postoje određene dvojbe o učinkovitosti i sigurnosti lijekova koji su nam na raspolaganju. Njezin je cilj smanjiti te dvojbe na prihvatljivu razinu istraživanjima, kao i neprestanim i sustavnim provjeravanjem dokaza kako bi se poboljšala ponuda terapija koje su nam na raspolaganju. Za takva poboljšanja presudna je pomoć pacijenata koji su počeli shvaćati da je to jedini način na koji se može postići stvarni napredak.

Razumljivo je da pacijenti s bolestima opasnim po život očajnički žele isprobati bilo što, uključujući neispitane „terapije“. Međutim, za njih je daleko bolje da razmisle o uključivanju u odgovarajuće kliničko istraživanje u kojem se novi oblik liječenja uspoređuje s najboljim trenutno dostupnim oblikom. Takva će usporedba ne samo otkriti dodatne koristi koje može donijeti nova terapija nego i štete koje novi postupak može prouzročiti. Bolesti opasne po život mogu zahtijevati moćne postupke liječenja – a nema liječenja bez nekih nuspojava. Stoga je još važnije da se novi postupci detaljno i objektivno ispituju tako da se rezultati mogu sustavno zabilježiti kako bi se vidjelo pomažu li zaista pacijentima.

PITANJE 2: IAKO PACIJENT MOŽDA ŽELI ZNATI KAKO TERAPIJA DJELUJE, ŠTO AKO NE ŽELI ZNATI SVE DETALJE?

Važno je postići ravnotežu između pretjerivanja s informacijama i uskraćivanja dovoljne količine informacija koja će pomoći ljudima da donesu primjeren informirani izbor. Jednako je važno imati na umu da će

pacijentu možda trebati neke informacije u početku, a još više informacija kasnije, kada bude trebalo odvagnuti razloge za i protiv i odlučiti između različitih oblika liječenja. Tijekom savjetovanja i liječnik i pacijent trebaju biti zadovoljni količinom informacija koju je pacijent dobio i koja će mu pomoći kako bi s liječnikom izabrao najbolji tijek liječenja. Ali to nije sve. Ako nakon nekog vremena i pomnijeg razmišljanja pacijent ima još pitanja i traži dodatne detalje, liječnik bi mu trebao pomoći da otkrije to što bi htio znati te pomoći da se razjasne sve nejasnoće.

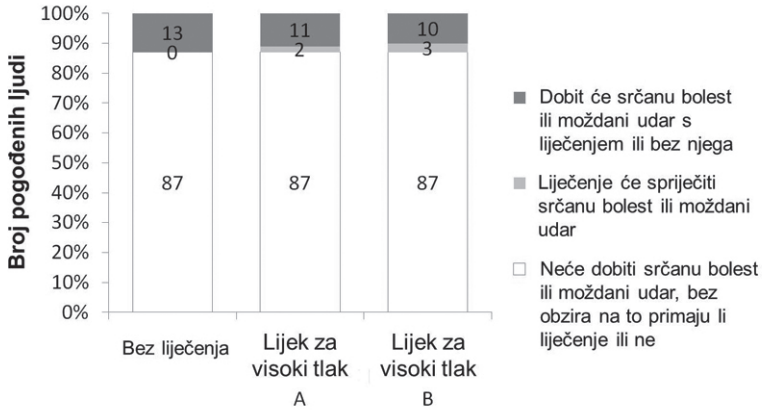
Neki izbori uključuju teške kompromise, jer možda treba od dvaju zala izabrati manje. Primjerice, u 4. poglavlju raspravljali smo o aneurizmi aorte – velikom proširenju glavne arterije koja izlazi iz srca – što može dovesti do smrtonosnog krvarenja. Opsežan kirurški zahvat može riješiti problem, ali jedan ili dva bolesnika od 100 umrijet će zbog same operacije. Stoga je nužno pronaći ravnotežu između rane smrtnosti od same operacije i kasnijeg rizika od fatalnog pucanja aneurizme. Dugoročno je operacija bolji izbor, ali neki se bolesnici ne mogu odlučiti na operaciju, ili će je barem odgoditi zbog nekog važnog događaja, kao što je vjenčanje djeteta. Umjesto da se slijepo držimo „jedinih“ rješenja koja daju nadu u oporavak, bolje je odvagnuti rizike i odabrati pogodan trenutak za liječenje.

PITANJE 3: STATISTIKA JE ZBUNJUJUĆA – ZAR PACIJENTI ZAISTA TREBAJU PROUČAVATI BROJEVE?

Način na koji se brojevi prezentiraju može biti vrlo obeshrabrujući – ili doslovno dovoditi ljude u zabludu. Međutim, ako doista želite usporediti jedan oblik liječenja s drugim, ili saznati više o tome kako vaša bolest pogađa druge ljude kao što ste vi, brojevi su nužni. Uvijek se može izabrati način prezentiranja brojeva koji će biti lakše razumljiv.

Da bi brojevi išta značili laicima (a isto tako i liječnicima!), najbolje je koristiti frekvencije, odnosno učestalost. To znači da treba koristiti cijele brojeve. Primjerice, ako kažemo 15 ljudi od 100, to je prihvatljivije nego reći 15%. Nadalje, treba izbjegavati suhoparne brojeve i umjesto toga upotrijebiti neku vrstu grafičkog prikaza – primjerice stupčastih grafova u boji, grafikona u obliku kruga, nasmiješenih i tužnih lica, kao i tablica. Predstavljanje „brojeva“ s tim „pomagalima za odlučivanje“ omogućit će većem broju ljudi da razumiju što brojevi znače.

Evo jednog načina kako se korištenjem stupčastih grafikona može objasniti učinak lijekova za snižavanje krvnog tlaka na rizik od razvoja



Što će se dogoditi stotini ljudi poput vas tijekom sljedećih deset godina?

srčanog i moždanog udara u bolesnika s visokim krvnim tlakom tijekom razdoblja od deset godina.³

Od 100 ljudi s visokim krvnim tlakom koji ne uzimaju nikakav lijek u sljedećih deset godina može se očekivati da će ih 13 dobiti srčani ili moždani udar. Ako bi svih 100 ljudi uzelo lijek A za krvni tlak, samo bi ih 11 dobilo srčanu bolest ili moždani udar – a dvoje bi potpuno izbjeglo srčanu bolest ili moždani udar. Kada bi svih 100 uzimalo lijek B za krvni tlak, onda bi ih 10 dobilo srčanu bolest ili moždani udar, a troje bi bolesnika to izbjeglo. To je vrlo jasno. Međutim, takvi jednostavni brojevi često se prikazuju na način koji je razumljiv jedino statističarima.

Sada pogledajmo kako ti brojevi izgledaju ako se koristi tablica umjesto stupčastog grafikona. U tom primjeru fokusirat ćemo se na bolji način liječenja – lijek B:

Najprije ćemo prikazati brojeve kao prirodne učestalosti (jednostavan zbroj), a nakon toga o njima raspravljati.

	BEZ TERAPIJE	S LIJEKOM B
SRČANA BOLEST ILI MOŽDANI UDAR (TIJEKOM 10 GODINA)	13 OD 100 LJUDI	10 OD 100 LJUDI
BEZ SRČANE BOLESTI ILI MOŽDANOG UDARA	87 OD 100 LJUDI	90 OD 100 LJUDI
UKUPNO	100	100

Bez liječenja rizik od srčane bolesti ili moždanog udara jest 13% (ili 13 od 100), dok je s lijekom B rizik 10% (ili 10 od 100), što čini razliku od 3% (ili 3 od 100). Budući da lijek B sprječava 3 od 13 slučajeva srčane bolesti ili moždanog udara koji bi se pojavili, to predstavlja smanjenje relativnog rizika od 3/13, ili oko 23%. Stoga možemo reći da postoji smanjenje **apsolutnog** rizika od 3% s terapijom, ili smanjenje **relativnog** rizika od 23%. To su dva načina opisivanja iste stvari.

Smanjenje relativnog rizika uvijek je veći broj – ponekad mnogo veći – i zato uvijek izaziva pozornost. Stoga, ako vidite natpise koji u novinama vrište „Smanjenje moždanog udara za 23%“, to vam ništa ne govori – jer ne govori ništa o specifičnoj skupini ljudi koja je pogođena, o vremenskom razdoblju na koje se broj odnosi, a što je najvažnije, ne govori koliki je rizik od moždanog udara bez ikakva liječenja. Najvjerojatnije se radi o smanjenju relativnog rizika, ali to ipak trebate provjeriti.

Brojevi ponekad mogu biti vrlo različiti. Uzmite za primjer način na koji su novine prikazale istraživanje o probiru za karcinom prostate. Kada pročitate da nešto „može smanjiti broj umrlih za 20%“, to zvuči veoma mnogo. Rezultati su se također mogli prikazati ovako: može se spriječiti jedna smrt na 1 410 muškaraca koji sudjeluju u probiru (ili majušnih 0,07%, odnosno 7 prijevremenih smrti spriječenih na deset tisuća muškaraca u probiru). Brojka od 20% jest smanjenje relativnog rizika, a 0,07% smanjenje je apsolutnog rizika. Taj je drugi broj puno manji jer je stopa smrti od karcinoma prostate niska – i manja je vjerojatnost da će apsolutni rizik dospjeti na naslovnice. Zaključak je sljedeći: ako tvrdnje iz naslovnica zvuče pretjerano optimistično, onda vjerojatno takve i jesu!⁴

NE DAJTE DA VAS ZAVARA BOMBASTIČNA STATISTIKA

„Recimo da je rizik od dobivanja srčanog udara u pedesetim godinama 50% veći ako imate visok kolesterol. To zvuči vrlo loše. Recimo da je dodatni rizik od srčanog udara, ako imate visok kolesterol, samo 2%. Meni to zvuči u redu. Ali to su zapravo iste (hipotetske) brojke. Idemo sada to provjeriti. Od 100 muškaraca u pedesetim godinama, koji imaju normalan kolesterol, očekuje se da će 4 dobiti srčani udar, dok se od 100 muškaraca s visokim kolesterolom očekuje da će ih 6 dobiti srčani udar. To su 2 dodatna srčana udara na 100 osoba.“

Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate 2008, str. 239-40.

Vidimo, dakle, da su brojevi važni i da, ako se dobro prikažu, mogu pomoći ljudima u donošenju odluka. Pacijenti se ne bi smjeli ustručavati pitati liječnika da im objasni rezultate na način koji im je lako razumljiv – ako je potrebno i korištenjem vizualnih materijala radi jasnoće. Ako se odluke o liječenju trebaju podijeliti, onda i liječnicima treba biti jasno što brojevi zapravo znače.

PITANJE 4: KAKO NETKO MOŽE ZNATI ODOSE LI SE DOKAZI IZ ISTRAŽIVANJA NA NJEGA?

Sve odluke oslanjaju se na neku vrstu prethodnog iskustva – individualnog ili kolektivnog. Objektivne provjere liječenja, kao što su randomizirana istraživanja, jednostavno rečeno, dobro su organizirane verzije takvih iskustava, osmišljene tako da se smanje pristranosti. Bez obzira na to jesu li dobro organizirana ili nisu, uvijek će biti nekih dvojbi o tome u kojoj mjeri prethodna iskustva mogu pomoći u našem savjetovanju sljedeće osobe. Pa ako je bolesnik koji je sudjelovao u objektivnoj provjeri lijeka imao slično stanje, sličnog stadija ili težine, čovjeku koji traži savjet najrazumnije je pretpostaviti da bi se i u njega dobio sličan odgovor, osim ako postoji dobar razlog zašto bi on ili njegova bolest bili značajno drukčiji.

Naravno, čak i ako su dokazi primjenjivi, normalno je da se pacijent upita: „Svi se ljudi razlikuju pa vjerojatno mogu i različito reagirati na terapiju?“ Objektivna provjera postupka liječenja jedino će nam reći što je učinkovito u prosjeku, ali nam malokad jamči da će to biti jednako učinkovito u svih, a obično ne može predvidjeti ni kod koga će se pojaviti neželjene nuspojave. Dokazi iz istraživanja mogu se koristiti kao vodilja o tome koja će terapija najvjerojatnije biti najbolja i koja će se zatim kod pojedinca isprobati. Primjerice, kada se radi o nekim kožnim osipima, terapija utemeljena na dokazima mogla bi se primijeniti na jednom dijelu tijela, dok se drugi dio tijela koristi kao kontrola (pogledajte 6. poglavlje, str. 73). Uspoređivanjem reakcije na tim dvama dijelovima tijela i liječnik i bolesnik mogu vidjeti je li terapija učinkovita i jesu li se pojavile neželjene posljedice. Doista, često se i u svakodnevnom životu preparati za kožu testiraju na dijelu kože, kako bi se vidjelo hoće li se razviti kakva reakcija, kao kada se žele isprobati kreme za liječenje akni na licu.

Međutim, većinom nemamo na raspolaganju mogućnost takve izravne usporedbe. Za neke kronične probleme koji nisu opasni po život, kao što su bol ili svrbež, moguće je pokušati u istog bolesnika neko vrijeme

primjenjivati lijekove pa prestati te zatim usporediti kako se bolesnik osjećao u tim dvama razdobljima. Takav se pristup također zove istraživanje u kojem je $n=1$, što znači da je broj (n) ispitanika u istraživanju jedan – samo jedan bolesnik. Kod takvih testova na pojedinim pacijentima principi objektivnosti uspoređivanja koje smo opisali u 6. poglavlju također se primjenjuju, uključujući nepristranu ili zaslijepljenu procjenu ishoda itd. Idealno bi u tim slučajevima bilo u razdobljima kada se ne primjenjuje aktivna terapija pacijentu davati placebo kreme ili tablete, ali to nije moguće uvijek napraviti.

Za mnoga stanja, međutim, ne možemo „pokušati pa vidjeti što će ispasti“ jer se ishod očekuje tek u dalekoj budućnosti ili je previše nesiguran. Primjerice, nije moguće znati hoće li aspirin spriječiti moždani udar u pacijenta, sve dok nije prekasno. To je problem u mnogim situacijama s kojima se susreće preventivna medicina, a isto tako kada se radi o liječenju brojnih akutnih stanja kao što su meningitis, upala pluća ili zmijski ugriz, gdje nemamo mogućnost testirati svakog pojedinog bolesnika i čekati da vidimo što će se dogoditi. Stoga se tada moramo oslanjati na to možemo li i na koji način primijeniti dokaze iz iskustava dobivenih proučavanjem podataka dobivenih za druge ljude.

Ako smo u praksi zadovoljni primjenom dokaza, važno je zapitati se tada kako se težina stanja bolesnika (ili pretpostavljena razina rizika u onih koji su još uvijek dobro) može usporediti s onom od ljudi koji su sudjelovali u istraživanjima. Općenito se može reći da bolesnici s težom bolešću obično imaju više koristi od liječenja. Stoga, ako je težina bolesti bolesnika ista ili teža od bolesti osobe iz istraživanja koje je pokazalo da je neko liječenje korisno, načelno možemo vjerovati da se ti dokazi mogu koristiti. Ako je njihova bolest blaža (ili ako je bolesnik još uvijek dobro, ako se predviđa relativno malen rizik), ključno je pitanje hoće li manja korist koja je uočena u istraživanjima biti vrijedna truda.

PITANJE 5: ZAR NE BI GENETIČKA TESTIRANJA – I „PERSONALIZIRANA MEDICINA“ – MOGLI PRONAĆI SPECIFIČNI OBLIK LIJEČENJA POTREBAN SVAKOM POJEDINCU, I SVE OVO UČINITI NEPOTREBNIM?

Iako je zamisao o mogućnosti izrade specifičnih oblika liječenja za svakog pojedinca nesumnjivo privlačna i može se primijeniti za nekoliko bolesti, čini se malo vjerojatnim da će taj pristup postati glavnim načinom liječenja ljudi. Kao što smo već objasnili kada smo raspravljali o genetičkim

testovima u 4. poglavlju (str. 42-43), većina bolesti ne ovisi samo o složenim međudjelovanjima koja uključuju nekoliko gena već također i o mnogo složenijim međudjelovanjima između gena i čimbenika iz okoliša.

Rezultati genetičkih analiza važni su za donošenje informiranih odluka u obiteljima s nasljednim bolestima i za pojedinca koji ima takvu bolest, kao što je Huntingtonova bolest, talasemije (nasljedne krvne bolesti) i neke druge (uglavnom rijetke) bolesti. Te genetičke informacije vrlo su korisne za savjetovanje obitelji u kojima se takve bolesti pojavljuju. Međutim, kada su u pitanju češće bolesti, koje nas sve mogu pogoditi, genetička analiza daje nam zanemarivo malo informacija u odnosu na informacije koje se dobiju iz obiteljske povijesti bolesti i kliničkim pregledom. Iako će se ta situacija vjerojatno promijeniti, naše znanje trenutno je ograničeno pa trebamo biti oprezni da ne pretjerujemo u prikazivanju rizika od čestih bolesti predviđenog temeljem rezultata genetičkih analiza.

Trebali bismo naglasiti da nitko od autora dosad nije napravio pretrage za određivanje svojega genetičkog profila, niti to namjeravamo napraviti. Stoga vas ne bi trebalo iznenaditi što ni vama, općenito, ne bismo preporučili genetička testiranja, osim ako netko ima obiteljsku povijest bolesti koja upućuje na postojanje specifična genskog poremećaja ili jedno od nekoliko trenutno poznatih stanja u kojima gen ili geni jasno predviđaju tko će odgovoriti na određeni oblik liječenja.

PITANJE 6: AKO NETKO IMA STANJE KOJE SE ISTRAŽUJE U KLINIČKOM ISTRAŽIVANJU KOJE SE UPRAVO PROVODI, KAKO MOŽE ZA TO SAZNATI AKO TO NE ZNA NJEGOV LIJEČNIK? (POGLEDAJTE TAKOĐER DODATNE IZVORE INFORMACIJA.)

Manje od jedne od 100 osoba koje posjete liječnika bit će uključeno u kliničko istraživanje. Taj udio razlikuje se ovisno o bolesti i okolnostima. Čak i u centrima za liječenje karcinoma – gdje su istraživanja naširoko prihvaćena i korištena – raspon je ogroman: većina djece s karcinomom uključuje se u istraživanja, ali manje od jednoga na 10 odraslih. Hoće li bolesnik biti uključen u istraživanje ovisi i o tome u kojemu se centru liječi: ako centar nije uključen u istraživanje, onda neće moći uključivati bolesnike. Stoga bolesnici mogu potražiti centar u kojemu se provode klinička istraživanja. Postoje određena istraživanja koja se provode u zajednici i u koja se bolesnik može izravno uključiti; takva se istraživanja često provode da bi se utvrdilo kako pomoći osobama s mentalnim problemima, kao

što su depresija ili tjeskoba. U novije su vrijeme neka istraživanja počela uključivati ljude izravno internetom. Nedavno je provedeno istraživanje u kojemu je procijenjen učinak rastezanja prije vježbanja i u kojemu su ispitanici uključeni internetom, a da nikada nisu bili u nekoj klinici – sve upute dobili su na internetu, a tako se odvijalo i njihovo praćenje.

Ako liječnici nisu skloni uključiti bolesnike u istraživanja, bolesnici trebaju saznati zašto. Primjerice, možda bolesnik zaista ne odgovara definiranim kriterijima uključenja. Međutim, može biti i da liječnik odbija dodatni posao kojim ga opterećuju regulatorni zahtjevi (pogledajte 9. poglavlje). Bolesnici koji su uvjereni da bi vjerojatno mogli biti kandidati za sudjelovanje u istraživanjima koja se upravo provode trebaju biti uporni. Ako postoji prikladno istraživanje i ako pacijent jasno izrazi želju za sudjelovanjem, liječnici bi to trebali poduprijeti.

PITANJE 7: KOJI JE NAJBOLJI NAČIN UTVRĐIVANJA POUZDANOSTI DOKAZA (NA INTERNETU ILI NEGDJE DRUGDJE)? ŠTO BI LJUDI TREBALI TRAZITI?

Nažalost, ne postoji potpuno pouzdan i jednostavan „biljeg“ za pouzdane informacije. Ako nećete sami čitati izvorna istraživanja, onda svoje povjerenje trebate povjeriti tuđoj procjeni. Stoga je važno procijeniti koliko je kompetentna ta osoba (ili organizacija) i pokušati prepoznati postoji li možda kakav sukob interesa (ili kakvi sebični interesi). Ako ne, onda se upitajte vjerujete li im da će pronaći i procijeniti najbolja istraživanja: je li sve opisano i je li navedena literatura?

Na primjer, pretpostavimo da netko želi znati povećava li ili smanjuje beta-karoten (povezan s vitaminom A) rizik od karcinoma. Tražilica Google za „beta-karoten karcinom“ daje više od 800 000 rezultata. Pogleda li se prvih deset rezultata, četiri su primarna znanstvena istraživanja, a šest je preglednih članaka ili mišljenja. Od tih šest, tri sadrže oglase za vitamine ili alternativne lijekove na istoj stranici, što je zabrinjavajući znak.

Na jednoj od tih lošijih mrežnih stranica stoji:

„Pitanje: Sprječava li beta-karoten karcinom? Odgovor: Istraživanja su pokazala da beta-karoten može smanjiti rizik od karcinoma. Beta-karoten se može naći u žutom, crvenom i tamnozelenom povrću. Također se nalazi u voću. Uvriježeno je vjerovanje da će uzimanje nadomjestka beta-karotena imati isti učinak kao jedenje voća i povrća u kojem se inače

nalazi. Međutim, to nije točno. Istraživanja su pokazala povećanje rizika od karcinoma pluća među sudionicima istraživanja.“

Osim oglašavanja, spominju se „istraživanja“, ali bez njihova opisa ili navođenja literature u kojoj su objavljena „istraživanja“ – to je dobar znak upozorenja. Nije moguće reći je li autor doista pretražio literaturu i procijenio „istraživanja“ ili je jednostavno prikazao ona čiji mu se zaključci sviđaju.

Usporedite to s člankom na Wikipediji (također se nalazi među prvih deset rezultata pretraživanja na Googleu):

„Pregled svih randomiziranih kontroliranih istraživanja u znanstvenoj literaturi, koji je Cochrane kolaboracija objavila u časopisu JAMA 2007. godine, pokazao je da beta-karoten povećava smrtnost između 1% i 8% (relativni rizik 1,05; 95%-tni interval pouzdanosti: 1,01-1,08).[15] Međutim, ta je metaanaliza uključila dva velika istraživanja koja su provedena na pušačima, tako da nije jasno odnose li se rezultati i na opću populaciju.[16]“

Taj internetski izvor informacija navodi vrstu dokaza (randomizirana istraživanja) i daje reference na spomenute studije (brojevi u uglatim zagrada). Zbog činjenice da nema oglasa i da su navedeni specifični detalji o dokazima, stranica ulijeva povjerenje.

PITANJE 8: POSTOJE LI POUZDANI IZVORI INFORMACIJA KOJI SE MOGU PREPORUČITI? (POGLEDAJTE TAKOĐER DODATNE IZVORE INFORMACIJA.)

Ne postoji samo jedan izvor informacija za sve bolesti i njihovo liječenje. Čitatelji bi sami trebali razviti neke vještine kako bi mogli primijeniti načela iz ove knjige. Primjerice, osim 6. – 8. poglavlja ove knjige, knjiga *Pametne odluke o zdravlju* (engl. *Smart Health Choices*)⁵ daje određene savjete o tome kako pronaći dobre informacije i što treba provjeriti.

Od dostupnih internetskih stranica, nekoliko ih se temelji uglavnom na sustavnim pregledima. Takva je Cochrane baza sustavnih pregleda (engl. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, dostupna na www.cochrane.org/cochrane-reviews), koja, između ostalog, za svaki sustavni pregled nudi i sažetak napisan na jednostavnom jeziku za laike, kao i stranica IQWIG (na njemačkom, ali je također prevedena na engleski jezik, i dostupna na adresi www.informedhealthonline.org). Osim toga, postoji mnogo internetskih stranica koje općenito pružaju dobre informacije, ali se ne temelje uvijek

na sustavnim pregledima najboljih postojećih dokaza – primjer su stranice NHS Choices (www.nhs.uk) i PubMed Health (www.pubmed.gov/health), koje pružaju vrlo kvalitetne informacije.

Naravno, treba obratiti pozornost na mnogo toga. Osobito je važno vidjeti može li se utvrditi kakav sukob interesa, primjerice mogu li stranice koje daju informacije imati kakvu financijsku korist od ljudi koji vjeruju njihovim informacijama, ili od drugih koji nešto žele prodati. Međutim, to može biti teško otkriti. Kako smo spomenuli u 11. poglavlju, neke udruge pacijenata ne izlaze u javnost s informacijama o financijskoj potpori koju primaju od farmaceutskih tvrtki, što bi moglo baciti sumnju na ponuđene informacije.

PITANJE 9: KAKO LJUDI MOGU IZBJEĆI DA IH SE „OBILJEŽI“ KAO „BOLESNE“, KAO I NEPOTREBNA LIJEČENJA?

Medicina se može podičiti s mnogo zadivljujućih otkrića, od kojih ćemo navesti samo nekoliko: cjepiva i antibiotike za sprječavanje i liječenje infekcija, umjetne zglobove, operaciju mrežnice i liječenje karcinoma u djece. Ali taj uspjeh ohrabruje medicinu da proširi istraživanje u područja u kojima ima mnogo manje učinka. Osobi s čekićem cijeli svijet slični na čavao, a liječniku (ili farmaceutskoj tvrtki!) s novim načinom liječenja sve izgleda kao bolest. Primjerice, kako su postajali dostupni bolji lijekovi za dijabetes i visoki krvni tlak, liječnici su došli u iskušenje da ih počnu nuditi i pacijentima čiji su nalazi samo malo izvan normalnog raspona. To dramatično povećava broj ljudi koji su obilježeni kao dijabetičari ili hipertoničari, što znači da se liječe mnogi ljudi koji bi se nekad smatrali zdravima.

Uz nuspojave (ponekad nepotrebnog) liječenja, to „obilježavanje“ ima i psihološke i socijalne posljedice, što može utjecati na raspoloženje, kao i uzrokovati probleme na poslu ili s osiguranjem. Zbog toga je za pacijente i javnost važno prepoznati taj slijed zbivanja – kako bi zastali i odvagnuli moguće štete i koristi prije nego li nepromišljeno pristanu na liječenje. Kao što smo naveli u 4. poglavlju, probir često uzrokuje te probleme „obilježavanja“ ljudi kao bolesnih zbog pretjerano strogo dijagnosticanja i mogućeg pretjeranog liječenja.

Prvi je način obrane pokazivanje opreza prema „etiketi“ bolesnika i predlaganje dodatnih pretraga. Naizgled neozbiljan komentar da je zdrav samo onaj tko nije napravio dovoljno pretraga, ima svoju vrlo ozbiljnu

TKO BOLUJE OD DIJABETESA?

Kako mi odlučujemo tko boluje od dijabetesa? Dok sam studirao na medicinskom fakultetu, naše je brojčano pravilo glasilo: ako natašte imate razinu šećera u krvi više od 7,7 mmol/L, onda bolujete od dijabetesa. Međutim, 1997. godine Stručno povjerenstvo za dijagnosticiranje i klasificiranje dijabetesa (engl. *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*) promijenilo je definiciju bolesti. Sada, ako natašte imate šećer u krvi veći od 7 mmol/L, bolujete od dijabetesa. I stoga je svatko tko ima šećer u krvi između 7 i 7,7 mmol/L ranije bio zdrav, a sada boluje od dijabetesa. Ta mala promjena pretvorila je preko noći 1,6 milijuna ljudi u bolesnike.

Je li to problem? Možda jest, a možda i nije. Zbog promijenjene definicije bolesti sada liječimo mnogo više bolesnika s dijabetesom. To možda znači da smo smanjili vjerojatnost nastanka dijabetičkih komplikacija u nekih od tih bolesnika. Ali, budući da ti bolesnici imaju blaži oblik dijabetesa (razmjerno nizak šećer u krvi, između 7 i 7,7), oni ionako imaju i razmjerno manji rizik od tih komplikacija.

Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011: str. 17-18.

stranu. Stoga je uvijek mudro upitati smatra li se bolest visoko ili nisko rizičnom. I, kako smo već ranije predložili, također je važno pitati što bi se dogodilo ako se ništa odmah ne poduzme: kako se stanje može pratiti i što bi trebao biti signal da se nešto mora poduzeti? Nekim će liječnicima biti draže ako bolesnici istog trenutka ne žele terapiju ili dodatne pretrage. Međutim, drugi liječnici mogu upasti u klopku „obilježavanja“ – obilježavanje = bolest = obvezno liječenje – pri čemu ne moraju shvatiti da bi pacijent možda bio najsretniji da se pričeka i vidi hoće li se problem poboljšati ili pogoršati sam od sebe.

U KOJEM SMJERU TREBAMO NASTAVITI?

Sva pitanja o kojima smo sad raspravljali – problemi i stavovi pojedinog čovjeka, razumijevanje statistike i kako se znanje kojim raspoložemo može primijeniti na pojedinog pacijenta, a isto tako i dvojbe o sve većem korištenju učinkovitih terapija u osoba s blažim oblicima bolesti – upućuju

na to da je potrebna bolja komunikacija između pacijenta i liječnika, a isto tako između zdravstvenog sektora i građana kojima on služi.

Zbog toga ćemo ovo poglavlje završiti Salzburškom deklaracijom o zajedničkom odlučivanju, koja navodi što različite skupine trebaju napraviti da bi se popravio način na koji surađujemo.^{6,7}

SALZBURŠKA DEKLARACIJA O ZAJEDNIČKOM ODLUČIVANJU

POZIVAMO KLINIČARE DA RADE SLJEDEĆE:

- spoznaju da imaju moralnu obvezu podijeliti važne odluke s pacijentima
- potaknu dvosmjerni protok informacija i ohrabre pacijente da postavljaju pitanja, opišu svoju situaciju i izraze što žele
- pružaju točne informacije o različitim mogućnostima, kao i o dvojbama, koristima i štetnim učincima povezanim s liječenjem, u skladu s najboljom praksom za komunikaciju rizika
- prilagode informacije potrebama svakog pojedinog pacijenta i da pacijentima daju dovoljno vremena da razmisle o mogućnostima liječenja
- budu svjesni da se većina odluka ne mora donijeti odmah i da pacijentima i njihovim obiteljima daju izvore informacija i pomognu u donošenju odluke.

POZIVAMO KLINIČARE, ISTRAŽIVAČE, UREDNIKE, NOVINARE I OSTALE:

- da se pobrinu da informacije koje daju budu jasne, utemeljene na dokazima i ažurne, te da se navedu sukobi interesa.

POZIVAMO PACIJENTE:

- da govore o onome što ih muči, tako da postavljaju pitanja i kažu što im je važno
- da spoznaju da imaju pravo biti ravnopravan sudionik u svojem liječenju
- da traže i koriste visokokvalitetne informacije o zdravlju.

POZIVAMO STRUČNJAKE KOJI IZRAĐUJU SMJERNICE:

- da usvoje smjernice koje potiču zajedničko odlučivanje, uključujući mjerenje tog procesa, kao poticaj za njegovo poboljšanje
- da dopune zakone o informiranom pristanku na način da dopuste razvoj vještina i alata za zajedničko odlučivanje.

ZAŠTO

- pacijenti dobivaju liječenje uglavnom na temelju sposobnosti i spremnosti kliničara da pruži određenu skrb, a ne temeljem široko prihvaćenih standarda o najboljoj praksi ili pacijentovih želja u vezi liječenja
- kliničari često sporo prepoznaju koliko točno pacijenti žele biti uključeni u razumijevanje svojih zdravstvenih problema, informiranje o postupcima liječenja koji su im dostupni i donošenje odluka temeljem njihovih osobnih sklonosti
- mnogim pacijentima i njihovim obiteljima teško je aktivno sudjelovati u odlukama povezanim sa zdravljem. Nekima manjka samopouzdanja da propituju zdravstvene djelatnike. Mnogi imaju samo ograničeno razumijevanje o zdravlju i njegovim odrednicama i ne znaju gdje pronaći informacije koje su jasne, pouzdane i koje je lako razumjeti.

13. PLAN ZA BOLJU BUDUĆNOST: PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA KOJA SU NAM UISTINU POTREBNA

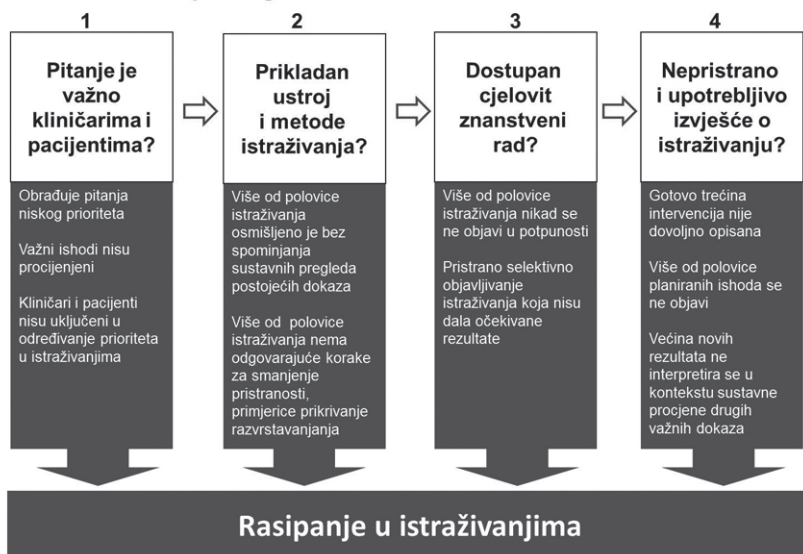
Medicinska istraživanja nesumnjivo su pridonijela boljoj kvaliteti života, kao i dugovječnosti. Unatoč tomu, u ovoj smo knjizi pokazali kako postojeći „pokretači“ istraživanja – komercijalni i akademski – nisu napravili dovoljno da bi se prepoznali i uzeli u obzir prioritete pacijenata.

Velike svote novca – više od 100 milijardi američkih dolara svake godine širom svijeta – troše se na financiranje medicinskih istraživanja.¹ Međutim, većina tog novca ulaže se u laboratorijska istraživanja i pokuse na životinjama, a ne na studije koje bi vjerojatno dale dokaze koji su izravno važni pacijentima.

Čak i kada se odlučuje koja će se pitanja o učincima liječenja istraživati, prioritete pacijenata uglavnom se zanemaruju. Zbog velike financijske moći farmaceutska industrija može značajno utjecati na odlučivanje o onome što će se istraživati. Budući da farmaceutska industrija može dobro platiti (tisuće funti ili dolara) za svakog pacijenta koji se uključi u njihova klinička istraživanja, zaposlenici sveučilišta i bolnica – i ustanove u kojima rade – prečesto sudjeluju u kliničkim istraživanjima koja se bave pitanjima koja zanimaju industriju, a ne pacijente.

Nažalost, većina novca potrošenog na medicinska istraživanja rasipa se usput, malo po malo – postavljanjem pogrešnih istraživačkih pitanja, provođenjem studija koje su nepotrebne ili loše osmišljene, neobjavlivanjem svih ili dijela rezultata i stvaranjem pristranih izvješća o istraživanjima koja nikomu nisu korisna. To bi trebalo biti važno svima – istraživačima,

Rasipanje novca u četiri faze



Kako se novac za medicinska istraživanja malo-pomalo rasipa.¹

onima koji daju novac za istraživanja, kliničarima, poreznim obveznicima, a najviše bolesnicima.

Prije nego li predstavimo naš plan za bolju budućnost, kratko ćemo objasniti zašto je, da bi istraživanja bila bolja, neizmjerljivo važno:

1. postavljanje pravih istraživačkih pitanja
2. pravilno osmišljavanje i provedba istraživanja
3. objavljivanje svih rezultata istraživanja i njihova dostupnost i
4. izrada nepristranih i korisnih izvješća o istraživanjima.

1. POSTAVLJANJE PRAVIH ISTRAŽIVAČKIH PITANJA

Ponekad liječnici ne znaju koji će oblik liječenja za njihove pacijente biti najbolji jer mogućnosti koje su im na raspolaganju nisu dobro istražene. Takve studije mogu imati velik utjecaj na liječenje pacijenata, a mogu biti malo ili nimalo zanimljive industriji ili akademskoj zajednici pa važna pitanja ostaju neodgovorena. A ako se na ta pitanja ne odgovori, moguće su nemjerljive štete. Uzmimo sljedeći primjer – povećavaju li ili smanjuju

steroidni lijekovi vjerojatnost preživljavanja ljudi s oštećenjem mozga nastalog zbog fizičke ozljede? Steroidi su korišteni desetljećima prije nego li je dobro osmišljeno istraživanje pokazalo da je to uhodano liječenje vjerojatno ubijalo tisuće bolesnika s ozljedom mozga.² Prijedlozima da se provede to istraživanje u početku se opirala farmaceutska industrija i neki sveučilišni istraživači. Zašto? Bili su uključeni u komercijalna istraživanja koja su procjenjivala učinke skupih novih lijekova (takozvanih neuroprotektivnih lijekova) na mjere ishoda upitne vrijednosti za bolesnike i nije im se sviđala ideja da će se sada morati natjecati s konkurencijom za ispitanike u istraživanju.

Još jedan razlog zašto treba prionuti rasvjetljavanju tih neodgovorenih pitanja jest sprječavanje rasipanja dragocjenih sredstva namijenjenih zdravstvu. Kada je otopina humanoga albumina, koji se daje kao intravenska infuzija, uvedena tijekom 1940-ih da bi se spašavali bolesnici s opeklinama i životno ugroženi ljudi, teoretski je taj postupak trebao smanjiti njihovu vjerojatnost umiranja. Začudo, ta teorija sve do 1990-ih nije podvrgnuta objektivnoj provjeri. U tom trenutku sustavni pregled relevantnih randomiziranih istraživanja nije mogao pronaći nikakve dokaze o tome da otopina humanog albumina smanjuje rizik od smrti u usporedbi s običnom otopinom soli. Ono što je sustavni pregled zapravo pokazao jest da ako albumin ima ikakav utjecaj na rizik od smrti – to bi bilo povećanje rizika.³ Rezultati tog sustavnog pregleda naveli su liječnike u Australiji i Novom Zelandu da se okupe i naprave prvu dovoljno veliku objektivnu usporedbu otopine humanog albumina i fiziološke otopine (slane vode), koja se koristi kao alternativna otopina pri oživljavanju.⁴ To istraživanje – koje je trebalo biti napravljeno pola stoljeća ranije – nije uspjelo naći dokaze da je albumin bolji od slane vode. Budući da je albumin 20 puta skuplji od fiziološke otopine, goleme svote novca iz proračuna za zdravstvo širom svijeta uzalud su potrošene tijekom posljednjih pedesetak godina.

2. PRAVILNO OSMIŠLJAVANJE I PROVEDBA ISTRAŽIVANJA

Potaknuti istraživanjima koja su otkrila nisku kvalitetu mnogih znanstvenih radova koji opisuju rezultate kliničkih studija, razvijeni su i primijenjeni standardi za poboljšanje prikaza istraživanja. Takvi standardi jasno određuju da se mora navesti koliko je pacijenata pozvano da se uključe u istraživanje i koliko ih je odbilo poziv. Rezultati se prikazuju po različitim terapijskim skupinama koje se definiraju na početku. Ali još uvijek ima mnogo prostora

za poboljšanje: (a) izbora pitanja koje će se istražiti; (b) načina na koji su ta pitanja formulirana da bi se osiguralo da su ishodi oblika liječenja koji se procjenjuju takvi da ih i pacijenti smatraju važnima i (c) informacija koje su dostupne pacijentima (pogledajte 11. i 12. poglavlje).

Prethodna istraživanja koja uključuju skupine pacijenata mogla bi biti korisna prilikom procjene je li predloženo istraživanje provedivo i prihvatljivo. Tako bi se mogli uočiti nedostaci u planu istraživanja ili bolje definirati ishodi koji su važniji, ili čak sugerirati da takvo istraživanje uopće ne treba provoditi.^{5,6}

Na taj način moglo bi se uštedjeti mnogo vremena, novca i frustracija. Kliničko istraživanje provedeno među muškarcima s lokaliziranim karcinomom prostate, koje smo opisali u 11. poglavlju (str. 137-139), pokazalo je da se ustroj istraživanja može poboljšati tako da kliničari koriste drukčije izraze kada opisuju svrhu istraživanja i izbor oblika liječenja. Traženje mišljenja pacijenata pomoglo je istraživačima da studija postane prihvatljiva jer se prepoznalo što brine i što zanima muškarce koji se pozivaju na uključivanje u istraživanje, a popravljene su i informacije koje se daju potencijalnim sudionicima.⁷

3. OBJAVLIVANJE SVIH ISTRAŽIVANJA I NJIHOVA DOSTUPNOST

Selektivan prikaz rezultata istraživanja može dovesti do ozbiljnih pristranosti. Neka „negativna“ istraživanja nikada se ne objave jer se rezultati nisu poklopili s očekivanjima istraživača ili sponzora. Bez objavljenih rezultata ta istraživanja nestaju bez traga.⁸ Nadalje, rezultati dobiveni u okviru objavljenih istraživanja mogu se selektivno prikazivati – odnosno neki od rezultata se isključe jer nisu toliko „pozitivni“ za terapiju koja je testirana.⁹ Bolesnici su u prošlosti nepotrebno patili i umirali, što je bila posljedica pristranog prikazivanja istraživanja o učincima liječenja. Takva je praksa nemoralna, a isto tako i neznanstvena.

4. IZRADA NEPRISTRANIH I KORISNIH ZNANSTVENIH RADOVA O ISTRAŽIVANJIMA

Čak i kada se istraživanja objave, u njima često nedostaju važni elementi koji bi čitateljima omogućili procjenu i primjenu rezultata. Jedan pregled koji je obuhvatio 519 randomiziranih istraživanja objavljenih u uglednim časopisima u prosincu 2000. godine pokazuje da 82% članaka ne opisuje proces prikriivanja razvrstavanja, a 52% nije navelo detalje mjera provedenih

da se smanji pristranost liječnika koji su pregledavali bolesnike – a oba smo ta postupka u 6. poglavlju naveli kao ključna za dobra istraživanja.¹⁰ Tako nepotpuno prikazivanje detalja ide dalje, sve do opisa primijenjenih oblika liječenja. U članku o istraživanju koje pokazuje da je davanje posebne brošure (u usporedbi sa skupinom bolesnika koja nije primila nikakvu brošuru) pomoglo bolesnicima sa sindromom iritabilnog crijeva uopće nije opisan sadržaj brošure niti kako se može nabaviti, stoga „terapiju“ ne mogu koristiti ni drugi bolesnici, a ni liječnici. To je samo jedan primjer iz analize istraživanja u poznatim časopisima koja je pokazala da trećini studija nedostaju takvi ključni detalji.¹¹

Naposljetku, većina objavljenih istraživanja ne objašnjava svoje rezultate u kontekstu prethodnih sličnih istraživanja. Bez toga ključnog koraka, kako smo objasnili u 8. poglavlju, nije moguće znati što rezultati zapravo znače. Provjere randomiziranih istraživanja objavljenih u pet velikih medicinskih časopisa provedene svake četiri godine tijekom razdoblja od 12 godina – od 1997. do 2009. – pokazale su koliko je velik taj problem. Sveukupno je samo 25 od 94 (27%) znanstvenih radova spomenulo bilo koju referencu na sustavni pregled sličnih istraživanja. Samo su 4 od 94 znanstvena rada sadržavala obnovljeni sustavni pregled s integriranim vlastitim rezultatima i tako pokazali kako su novi rezultati pridonijeli ukupnim dokazima. Nažalost, nije utvrđeno da se tijekom vremena prikazivanje istraživanja poboljšalo.¹² Takvi propusti mogu navesti kliničare na korištenje drugih oblika liječenja, ovisno o tome koji časopis čitaju.

PLAN ZA BOLJU BUDUĆNOST

Medicinska istraživanja *mogla* bi se raditi zbog pravih razloga i mogla bi se dobro napraviti i prikazati. Ako ih se razmotri zasebno, nijedan od prijedloga koji slijede nije nov. Međutim, uzmu li se zajedno, i ako ih zajedno zagovaraju pacijenti i kliničari, naš akcijski plan od osam točaka sadrži plan za bolju budućnost u provjeri i primjeni terapija.

1. POVEĆATI OPĆE ZNANJE O TOME KAKO SE PROCJENJUJE JESU LI TVRDNJE O UČINCIMA TERAPIJA VJERODOSTOJNE

Da bi došlo do promjene, nužna je veća svijest javnosti o načinima na koje pristranost i igra slučajnosti mogu ozbiljno iskriviti dokaze o učincima terapija. Jedna od najvažnijih značajki znanstvenog proučavanja

– prepoznavanje i umanjivanje pristranosti – teško se danas može proglasiti „općim znanjem“. Potrebno je uložiti više truda u popularizaciju tih pojmova i ugraditi te koncepte u obrazovanje kao njegov sastavni dio od osnovne škole nadalje.

2. POVEĆANJE KAPACITETA ZA PRIPREMU, ODRŽAVANJE I ŠIRENJE SUSTAVNIH PREGLEDA DOKAZA IZ ISTRAŽIVANJA O UČINCIMA LIJEČENJA

Na mnoga pitanja o učincima liječenja može se odmah odgovoriti pomoću sustavnih pregleda dokaza koji već postoje, tako da se ti pregledi kontinuirano održavaju i da se među profesionalcima i pacijentima šire informacije o njihovim rezultatima. Dug je put prije nego što poruke od postojećih dokaza postanu dostupne u sustavnim pregledima. Stoga bi izrada novih sustavnih pregleda trebala biti jedan od glavnih ciljeva zdravstvenih sustava jer se tako pouzdane informacije o učincima liječenja sažimaju i lako su dostupne.

3. POTICANJE ISKRENOSTI U DVOJBAMA O UČINCIMA LIJEČENJA

Zdravstvenim djelatnicima često je teško priznati da u nešto nisu sigurni, a ponekad to ni bolesnici dobro ne prihvaćaju. Zato pacijenti ponekad imaju lažan osjećaj sigurnosti i nisu informirani o dvojabama povezanim s dokazima. Ako kliničari i pacijenti žele uspješno surađivati da bi se postigla učinkovitija procjena učinaka liječenja, obje skupine moraju biti spremne prihvatiti činjenicu da neprikladno procijenjeni postupci liječenja mogu napraviti značajnu štetu. Osim toga, moraju se upoznati s metodama koje se koriste za dobivanje pouzdanih dokaza. Moramo pronaći najbolje načine da to omogućimo.

4. PREPOZNAVANJE I ODREĐIVANJE PRIORITETNIH ISTRAŽIVANJA KOJA POSTAVLJAJU PITANJA VAŽNA PACIJENTIMA I KLINIČARIMA

Sponzori istraživanja i akademske ustanove skloni su provođenju temeljnih istraživanja za koja je malo vjerojatno da će koristiti pacijentima u skoroj budućnosti te istraživanja čiji je cilj maksimalno povećati profit farmaceutske industrije. Primijenjena istraživanja o pitanjima koja nemaju potencijal za zaradu, ali su važna pacijentima, moraju se boriti za sredstva, čak i kada ih javnost podržava. Da bismo te dvojbe smanjili, trebamo se pobrinuti da se učini više kako bi se prepoznala pitanja koja pacijenti i kliničari postavljaju o učincima liječenja i da oni koji financiraju istraživanja to uzmu u obzir

kada određuju istraživačke prioritete kako bi se smanjile ove dvojbe učinaka liječenja.

5. SUOČAVANJE S DVOSTRUKIM STANDARDIMA O PRISTANKU NA LIJEČENJE

Kliničari koji su spremni priznati dvojbe o učincima liječenja i istražiti ih formalnom usporedbom različitih terapija podliježu mnogo strožim pravilima za postupanje s pacijentima nego njihovi kolege koji na to nisu spremni. Ovaj čudni dvostruki standard nelogičan je i ne može se obraniti nikakvim argumentima. Kada postoje dvojbe o učincima liječenja, standard treba biti sudjelovanje u randomiziranim istraživanjima ili korištenje drugih metoda nepristrane procjene. Trebamo osigurati da se sudjelovanje u istraživanjima o učincima liječenja ne predstavlja kao upuštanje u nepotrebne rizike jer se time pacijentima šalje poruka da je „uobičajena“ praksa uvijek učinkovita i sigurna.

6. RJEŠAVANJE NEUČINKOVITOSTI U ISTRAŽIVAČKOJ ZAJEDNICI

Mnogi se ljudi začude kada saznaju da se od istraživača ne zahtijeva sustavna procjena svega što je već poznato kada traže financiranje i etičko odobrenje za novo istraživanje. Posljedice su neizbježne – loše ustrojena i doslovno nepotrebna istraživanja i dalje se provode u razmjerima koji su neprihvatljivi u moralnom i znanstvenom smislu. Trebamo potaknuti one koji financiraju istraživanja i etička povjerenstva da spriječe pokretanje novih istraživanja bilo kakve vrste ako se u planu istraživanja ne spominju sustavni pregledi postojećih relevantnih dokaza. Članci o novim istraživanjima trebaju početi spominjanjem sustavnih pregleda koji ukazuju na potrebu za dodatnim istraživanjima i trebaju završiti prikazom kako su novi rezultati pridonijeli ukupnim dokazima.

7. ZABRANITI PRAKSU PRISTRANOG OBJAVLJIVANJA

Da bi se omogućilo iskorjenjivanje prakse pristranog objavljivanja rezultata istraživanja, potrebno je poduzeti određene korake i kada istraživanja počinju i kada završe. Kada istraživanja počinju, trebaju se registrirati i protokoli istraživanja javno objaviti da ih bilo tko može temeljito proučiti. Po završetku rezultati svih istraživanja trebaju se objaviti, a neobrađeni podatci učiniti dostupnima za detaljnu provjeru i daljnje analize.

8. ZAHTIJEVANJE TRANSPARENTNOSTI O INFORMACIJAMA KOJE SU POVEZANE S KOMERCIJALNIM I DRUGIM SUKOBIMA INTERESA

Danas imamo značajne dokaze koji pokazuju da postojeći financijski i drugi interesi ponekad imaju prednost u odnosu na interese pacijenata kada se radi ustroj, provedba, analiza, tumačenje i uporaba istraživanja. Time se ugrožava uzajamno povjerenje koje je nužno da bi se osiguralo da istraživanja bolje služe interesima pacijenata. Od svih uključenih, od komercijalnih kompanija pa do udruga pacijenata, treba zahtijevati da, uz opis potencijalne koristi za pacijente, transparentno izlože informacije o svim postojećim drugim interesima.

TREBA ODMAH DJELOVATI

Revolucija u provjeri postupaka liječenja trebala je davno početi. Ako će profesionalci i pacijenti djelovati zajedno, plan koji zagovaramo moguće je provesti. Vi, čitatelji, trebate zahtijevati promjenu – odmah.

AKCIJSKI PLAN – ŠTO VI MOŽETE NAPRAVITI

Pronađite pitanja o učincima liječenja koja su vama važna.

Naučite prepoznati dvojbe, izrazite svoje mišljenje, postavljajte pitanja, tražite iskrene odgovore.

Nemojte se bojati pitati liječnika koji su oblici i postupci liječenja dostupni; što se može dogoditi ako izaberete određenu terapiju, I TAKOĐER što se može dogoditi ako ne uzmete terapiju.

Kada razmišljate o mogućim oblicima liječenja, možda će vam koristiti informacije za pomoć pri odlučivanju koje se nalaze na kanadskoj mrežnoj stranici www.ohri.ca/DecisionAid. Pogledajte također dio ove knjige koji se zove Dodatni izvori informacija (Želite li znati više o zajedničkom odlučivanju?).

Služite se pouzdanim mrežnim stranicama, kao što je NHS Choices (www.nhs.uk). Pogledajte 12. poglavlje i Dodatne izvore informacija u ovoj knjizi.

Imajte zdravu dozu skepse o neutemeljenim tvrdnjama i medijskim napisima o „otkrićima“ povezanim s liječenjem, o načinu na koji se „brojevi“ prikazuju u medijima – osobito veliki brojevi na naslovnica!

Propitujte oblike liječenja koji se ponude vama ili vašoj obitelji temeljem uvjerenja i dogmi, koji se, međutim, ne mogu potkrijepiti pouzdanim dokazima.

Budite oprezni kada vas netko želi „proglasiti“ bolesnim i izložiti prekomjernim pretragama (pogledajte 2. i 4. poglavlje) – saznajte radi li se o bolesti koja za vas predstavlja veliki ili mali rizik. Pitajte što bi se dogodilo da se toga trenutka ništa ne napravi.

Pristanite sudjelovati u kliničkom istraživanju samo ako je: (i) protokol istraživanja registriran i javno dostupan, (ii) ako se u protokolu spominju sustavni pregledi postojećih dokaza koji pokazuju da je istraživanje opravdano i (iii) ako primite pisanu potvrdu da će se svi rezultati istraživanja objaviti i poslati svim ispitanicima koji naznače da ih žele primiti.

Potaknite zdravstvene djelatnike, istraživače, one koji financiraju istraživanja i druge koji pokušavaju predstaviti istraživanja koja se bave neodgovarajuće odgovorenim pitanjima o učincima terapija koje vi smatrate važnima te surađujte s njima.

Potaknite provođenje edukacije o učincima pristranosti i igri slučajnosti. Lobirajte kod političara koje ste izabrali i na drugim mjestima da se napravi više da se te teme naglase u školskim programima, počevši s osnovnom školom.

LITERATURA

PREDGOVOR BENA GOLDACREA

- 1 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, *et al.* Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326:1167-70.
- 2 Schwitzer G, Ganapati M, Henry D, *et al.* What are the roles and responsibilities of the media in disseminating health information? *PLoS Med* 2(7):e215.
- 3 Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, *et al.* Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
- 4 Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, *et al.* Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-32.
- 5 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, *et al.* Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176.

UVOD

- 1 Nolte E, McKee CM. *Does health care save lives? Avoidable mortality revisited.* London: Nuffield Trust, 2004.
- 2 Nolte E, McKee CM. Measuring the health of nations: updating an earlier analysis. *Health Affairs* 2008;27(1): 58-77.
- 3 Gigerenzer G. *Reckoning with risk.* London: Penguin Books, 2003. Citing Franklin B. Letter to Jean Baptiste Le Roy, 13. studenoga 1789. Writings, vol x.
- 4 Goldacre B. *Bad Science.* London: Fourth Estate, 2008, str. x.
- 5 Matthews A, Dowswell T, Haas DM, *et al.* Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007575.
- 6 Irwig L, Irwig J, Trevena L, *et al.* Smart health choices: making sense of health advice. London: Hammersmith Press, 2008. Dostupno na: www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart_health_choices.php and from www.jameslindlibrary.org.
- 7 Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. *Know your chances: understanding health statistics.* Berkeley: University of California Press, 2008. Dostupno na: www.jameslindlibrary.org.

POGLAVLJE 1. JE LI NOVO UJEDNO I BOLJE?

- 1 V andenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. 2003. Dostupno na: www.jameslindlibrary.org.
- 2 Stephens T, Brynner R. *Dark medicine: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Cambridge, Mass: Perseus Publishing, 2001.
- 3 Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004;14:194-5.
- 4 Krumholz HM, Ross JR, Presler AH, *et al.* What have we learnt from Vioxx? *BMJ* 2007;334:120-3.
- 5 Merck statements dated 7 December 2009, on Vioxx proceedings in Ontario, Canada, and 4 March 2010 on Vioxx judgment in Australia. Dostupno na www.merck.com.
- 6 Cohen D. Rosiglitazone what went wrong? *BMJ* 2010;341:c4848.
- 7 Lehman R, Yudkin JS, Krumholz HM. Licensing drugs for diabetes: surrogate end points are not enough, robust evidence of benefits and harms is needed. *BMJ* 2010;341:c4805.
- 8 Blackstone EH. Could it happen again? The Bjork-Shiley convexo-concave heart valve story. *Circulation* 2005;111:2717-19.
- 9 Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, *et al.* Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
- 10 Timmins N. Drugs watchdog gets harsh treatment. *Financial Times*, 8. listopada 2005, str. 6.
- 11 Hawkes N. Wonder drug is „cure” for cancer, say doctors. *The Times*, 20. listopada 2005.
- 12 Press MF, Sauter G, Bernstein L, *et al.* Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2005;11(18):6598-607.
- 13 NICE draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer (priopćenje za javnost), 9. lipnja 2006. Dostupno na: www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789.
- 14 Cumming J, Mays N, Daube J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ* 2010;340:1224-6.
- 15 NHS NICE Technology Appraisal TA34. *Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer*. Datum izdanja ožujak 2002; datum revizije travanj 2005. www.nice.org.uk/TA34.

POGLAVLJE 2. UČINCI KOJIMA SE NADAMO, ALI SE NE OSTVARUJU

- 1 Gilbert R, Salanti G, Harden M, *et al.* Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of clinicians' recommendations from 1940-2000. *International Journal of Epidemiology* 2005;34:74-87.
- 2 Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C-36C.
- 3 Chalmers I. In the dark. Drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. How else can we know the truth about their products? *New Scientist* 2004, 6. ožujka 2004, str. 19. Citat: Moore T, *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- 4 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al.* The effect of lorainide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.

- 5 Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989: 3-38.
- 6 Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980;45:3008-11.
- 7 Office of Technology Assessment. *Identifying health technologies that work: searching for evidence*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.
- 8 Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149-53.
- 9 Anonymous. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1-3. Citing results of Women's Health Initiative randomized controlled trial (*JAMA* 2003;289:3243-53) and Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419-27).
- 10 Roberts H. Hormone replacement therapy comes full circle. *BMJ* 2007;335:219-20.
- 11 Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight (editorial). *BMJ* 2003;327:1358-9.
- 12 Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 2000;4(37):1-191.
- 13 Takwale A, Tan E, Agarwal S, et al. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003;327:1385-7.

POGLAVLJE 3. VIŠE – NE NUŽNO I BOLJE

- 1 Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 31. listopada 1955, str. 128-32.
- 2 Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *BMJ* 1999;319:568-71.
- 3 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1227-32.
- 4 Baum M. *Breast beating: a personal odyssey in the quest for an understanding of breast cancer, the meaning of life and other easy questions*. London: Anshan, 2010.
- 5 Japanese Breast Cancer Society. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan 1980-2003. *Breast Cancer* 2005;12(1).
- 6 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681-92.
- 7 Clinical Trial Service Unit mrežna stranica: www.cts.uo.ac.uk.
- 8 The Cochrane Collaboration mrežna stranica: www.cochrane.org.
- 9 Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times* Special Report, 2. listopada 1999.
- 10 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003139.

11 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, *et al.* High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142.

12 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1659-72.

13 Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1673-84.

14 Carlson GW, Woods WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011;305:606-7.

POGLAVLJE 4. RANIJE – NE NUŽNO I BOLJE

1 Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, 2009.

2 Sense About Science. *Making sense of screening*. London: Sense About Science, 2009. Dostupno na: www.senseaboutscience.org.

3 Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, *et al.* Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, *et al.* (eds). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No.99-4649. Bethesda, MD, 1999. SEER Pediatric Monografija dostupna na: <http://seer.cancer.gov/publications/childhood>.

4 Mullassery D, Dominic C, Jesudason EC, *et al.* Neuroblastoma: contemporary management. *Archives of Disease in Childhood – Education and Practice* 2009;94:177-85.

5 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.

6 Raffle A, Gray M. *op. cit.*, str. 89-92.

7 Welch HG. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why*. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004, str. 77.

8 Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 2, Art. No.: CD002945.

9 Welch HG. Screening mammography – a long run for a short slide? *New England Journal of Medicine* 2010; 363:1276-8.

10 Heath I. It is not wrong to say no. Why are women told only the benefits of breast screening and none of the possible harms? *BMJ* 2009; 338:1534.

11 Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001877.

12 Kusters JP, Gotzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. (No change, Update, Issue 3, 2008.)

13 McPherson K. Should we screen for breast cancer? *BMJ* 2010;340:c3106.

14 Cancer Research UK. Prostate cancer – UK incidence statistics. Obnovljeno 23. prosinca 2010. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence>.

15 Chapman S, Barratt A, Stockler M. *Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010. Dostupno na: <http://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/6835/3/Let-sleeping-dogs-lie.pdf>.

- 16 Holmstrom B, Johansson M, Bergh A, *et al.* Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009;339:b3537.
- 17 Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, *et al.* Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
- 18 Stark JR, Mucci L, Rothman KJ, *et al.* Prostate cancer screening: the controversy continues. *BMJ* 2009;339:b3601.
- 19 National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine* 2011;365:395-409.
- 20 Moynihan R. Beware the fortune tellers peddling genetic tests. *BMJ* 2010;341:c7233.
- 21 Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807-9.
- 22 Prilagodeno iz Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organization, 1968.
- 23 COMARE 12th Report: The impact of personally initiated X-ray computed tomography scanning for the health assessment of asymptomatic individuals. Priopćenje za javnost, 19. prosinca 2007. www.comare.org.uk/12thReportPressRelease.htm.
- 24 Department of Health. Better protection for patients having 'MOT' scans: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleasesarchive/DH_115243.
- 25 Food and Drug Administration. Radiation-emitting products: Computed tomography and fullbody CT scans – what you need to know: www.fda.gov/radiation-emittingProducts.

POGLAVLJE 5. KAKO RIJEŠITI DVOJBE O UČINCIMA LIJEČENJA

- 1 Cabello JB, Burls A, Empanaza JI, *et al.* Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art No.: CD007160.
- 2 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al.* When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51.
- 3 Goh CL. Flashlamp-pumped pulsed dye laser (585nm) for the treatment of portwine stains: a study of treatment outcome in 94 Asian patients in Singapore. *Singapore Medical Journal* 2000;41:24-28.
- 4 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1031-7.
- 5 Goldman J for the British Committee for Standards in Haematology. *Recommendations for the management of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukaemia*. London: BSH, 2007.
- 6 Purohit N, Ray S, Wilson T, *et al.* The parent's kiss: an effective way to remove paediatric nasal foreign bodies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2008;90:420-2.
- 7 Sanghavi DM. How should we tell the stories of our medical miracles? *Lancet* 2010;375:2068-9.
- 8 Leaute-Labreze C, Dumas la Roque E, Hubische T, *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2649-51.
- 9 Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM, *et al.* Re-darkening of portwine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1235-40.
- 10 Waner M. Recent developments in lasers and the treatment of birthmarks. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:372-4.

- 11 Anti-Thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Clinical Trial Service Unit website: www.ctsu.ox.ac.uk/projects/att.
- 12 Lin CWC, Moseley AM, Refshauge KM. Rehabilitation for ankle fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD005595.
- 13 Lindley RI. Personal communication, 2005.
- 14 Wardlaw JM, Murray V, Berge E, *et al*. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000213.
- 15 Schmidt B, Roberts RS, Davis P, *et al*; for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Longterm effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2007;357:1893-902.
- 16 Caffeine citrate. *Neonatal Formulary* 5. Dostupno na: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/comment/caffeine1.pdf.
- 17 Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al*. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310-18.
- 18 Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al*. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319-27.
- 19 Erythromycin. *Neonatal Formulary* 5. Dostupno na: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf.
- 20 Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, *et al*. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
- 21 General Medical Council. *Good Medical Practice*. London: GMC, 2006, str. 13.
- 22 Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.
- 23 Pritchard-Jones K, Dixon-Woods M, Naafs-Wilstra M, *et al*. Improving recruitment to clinical trials for cancer in childhood. *Lancet Oncology* 2008;9:392-9.
- 24 Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equatornetwork.org.
- 25 Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39-52.

POGLAVLJE 6. OBJEKTIVNA PROVJERA UČINAKA LIJEČENJA

- 1 Hopkins WA. Patulin in the common cold. IV. Biological properties: extended trial in the common cold. *Lancet* 1943;ii:631-5.
- 2 Sanders TAB, Woolfe R, Rantzen E. Controlled evaluation of slimming diets: use of television for recruitment. *Lancet* 1990;336:918-20.
- 3 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al*. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334: 349-51.
- 4 Pocock SJ. Randomised clinical trials. *BMJ* 1977;1:1661.
- 5 Balfour TG. Quoted in West C (1854). *Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood*. London: Longman, Brown, Green and Longmans, str. 600.
- 6 King G, Gakidou E, Imai K, *et al*. Public policy for the poor? A randomised assessment of the Mexican universal health insurance programme. *Lancet* 2009;373:1447-54.

- 7 Peto J, Eden OB, Lilleyman J, *et al.* Improvement in treatments for children with acute lymphoblastic leukaemia: The Medical Research Council UKALL Trials, 1972-84. *Lancet* 1986;i:408-11.
- 8 Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, *et al.* The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16-20.
- 9 Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, *et al.* A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine* 2002;347:81-8.
- 10 Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982;284:249-54.
- 11 McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, *et al.* on behalf of the Yellow Card Collaborative. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of Yellow Card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Safety* 2010;33:775-88.
- 12 Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Archiv fur Klinische Chirurgie* 1883;29:254-337.
- 13 Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA, *et al.* A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic regimens. *Pediatrics* 1956;18:614-25.
- 14 Zhang J, Ding E, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006;296:1619-21.
- 15 Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA* 2008;300:2417-9.
- 16 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.

POGLAVLJE 7. IGRA SLUČAJNOSTI NE SMIJE SE ZANEMARITI

- 1 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- 2 CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.
- 3 CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
- 4 Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, *et al.* and the NeOProm Collaborative Group. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Metaanalysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatrics* 2011;11:6.

POGLAVLJE 8. PROCJENJIVANJE SVIH VAŽNIH, POUZDANIH DOKAZA

- 1 ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;332:349-60.
- 2 Reynolds LA, Tansey EM, eds. *Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth*. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.
- 3 Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. James Lind Library 2010 (www.jameslindlibrary.org).

- 4 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al.* The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
- 5 Moore T. *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- 6 Stjernsward J. Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. *Lancet* 1974;ii:1285-6.
- 7 Stjernsward J. Meta-analysis as a manifestation of 'bondfornuff' ('peasant sense'). JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation 2009 (www.jameslindlibrary.org).
- 8 Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold „HRT”. *PLoS Medicine* 2010;7(9):e1000335.
- 9 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al.* Selective serotonin-reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
- 10 Spielmans GI, Biehn TL, Sawrey DL. A case study of salami slicing: pooled analysis of duloxetine for depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010;79:97-106.
- 11 Antman EM, Lau J, Kupelnick B, *et al.* A comparison of results of metaanalysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992;268:240-8.
- 12 Natanson C, Kern SJ, Lurie P, *et al.* Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008;299(19):2304-12.
- 13 Chalmers I. TGN1412 and *The Lancet's* solicitation of reports of phase 1 trials. *Lancet* 2006;368:2206-7.
- 14 Jack A. Call to release human drug trial data. *Financial Times*, 8. kolovoza 2006.
- 15 Kenter MJH, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet* 2006;368:1387-91.
- 16 McLellan F. 1966 and all that – when is a literature search done? *Lancet* 2001;358:646.
- 17 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928.
- 18 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, *et al.* Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
- 19 O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, *et al.* 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Annals of Neurology* 2006;59:467-77.
- 20 CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.

POGLAVLJE 9. REGULIRANJE ISTRAŽIVANJA: POMOĆ ILI PREPREKA?

- 1 Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *New England Journal of Medicine* 2011;10.1056/NEJMsb1106942.NEJM.org.
- 2 Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp266-75.
- 3 Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, *et al.* Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:650-6.

4 Chalmers I. Regulation of therapeutic research is compromising the interests of patients. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007;21:395-404.

5 Roberts I, Prieto-Marino D, Shakur H, *et al.* Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 2011;377:1071-2.

POGLAVLJE 10. ISTRAŽIVANJE – DOBRO, LOŠE I NEPOTREBNO

1 Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equatornetwork.org.

2 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.

3 Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.

4 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.

5 Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025.

6 Global Report. UNAIDS report on the Global AIDS epidemic 2010: www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm.

7 Grimwade K, Swingler G. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108.

8 Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, *et al.* Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1865-71.

9 MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. London: MRC, 19. studenoga 2004.

10 World Health Organization and UNICEF. *Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up*. WHO and UNICEF, 2009.

11 Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696-7.

12 Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.

13 Howell CJ, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with nonepidural forms of pain relief during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992;1:93-110.

14 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art No.: CD001928.

15 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, *et al.* Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.

16 Fergusson D, Glass KC, Hutton B, *et al.* Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: using clinical equipoise to stop the bleeding. *Clinical Trials* 2005;2:218-32.

- 17 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037-40.
- 18 Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease – a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001;2:80-2.
- 19 Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, *et al.* A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273-9.
- 20 Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H, *et al.* Research priorities in mental health, Part 2: an evaluation of the current research effort against stakeholders' priorities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;36:327-39.
- 21 Oliver S, Gray J. *A bibliography of research reports about patients', clinicians' and researchers' priorities for new research.* London: James Lind Alliance, prosinac, 2006.
- 22 Chalmers I. Current controlled trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1:3-8. Dostupno na: <http://cvm.controlledtrials.com/content/1/1/3>.
- 23 Editorial. Safeguarding participants in controlled trials. *Lancet* 2000;355:1455-63.
- 24 Fugh-Berman A. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold „HRT”. *PLoS Medicine* 2010;7(9):e10000335.
- 25 Heimans L, van Hylckama V, Dekker FW. Are claims of advertisements in medical journals supported by RCTs? *Netherlands Journal of Medicine* 2010;68:46-9.
- 26 Lexchin J, Bero LA, Djulbeovic B, *et al.* Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-76.
- 27 Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;355:1574.
- 28 Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516-8.
- 29 Grant J, Green L, Mason B. From bench to bedside: Comroe and Dripps revisited. HERG Research Report No. 30. Uxbridge, Middlesex: Brunel University Health Economics Research Group, 2003.
- 30 Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, *et al.* Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ* 2004;328:514-7.
- 31 Weatherall D. The quiet art revisited. *Lancet* 2011;377:1912-13.
- 32 Pirmohamed M. Cited in Mayor S. Fitting the drug to the patient. *BMJ* 2007;334:452-3.
- 33 Editorial. The human genome at ten. *Nature* 2010;464:649-50.
- 34 Mackillop WJ, Palmer MJ, O'Sullivan B, *et al.* Clinical trials in cancer: the role of surrogate patients in defining what constitutes an ethically acceptable clinical experiment. *British Journal of Cancer* 1989;59:388-95.
- 35 The Psoriasis Association: www.psoriasis-association.org.uk.
- 36 National Psoriasis Association. Statistika o psorijazi: www.psoriasis.org/netcommunity/learn_statistics.
- 37 Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, ed. *Delivering quality in the NHS 2005.* Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53-6.

POGLAVLJE 11. PROVOĐENJE PRAVIH ISTRAŽIVANJA TIČE SE SVIH NAS

- 1 Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, *et al.* Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment Report* 2004;8(15).
- 2 NIHR Guy's and St. Thomas' and King's College London's Biomedical Research Centre. *Involving users in the research process: a 'how to' guide for researchers.* Version 1, travanj 2010. Dostupno na: www.biomedicalresearchcentre.org.
- 3 Cartwright J, Crowe S. *Patient and public involvement toolkit.* London: Wiley-Blackwell and BMJI Books, 2011.
- 4 European Science Foundation/EMRC. *Implementation of medical research in clinical practice – a growing challenge.* Strasbourg: ESF, 2011.
- 5 Hanley B, Truesdale A, King A, *et al.* Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *BMJ* 2001;322:519-23.
- 6 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
- 7 Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research.* Eastleigh: INVOLVE, 2009. Dostupno na: www.invo.org.uk.
- 8 Petit-Zeman S, Firkins L, Scadding JW. The James Lind Alliance: tackling research mismatches. *Lancet* 2010;376:667-9.
- 9 Patient Partner Project. An EU programme 'Identifying the needs for patients partnering in clinical research': www.patientpartner-europe.eu.
- 10 Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of 'patients' in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6:189-97.
- 11 Dixon-Woods M, Agarwal S, Young B *et al.* Integrative approaches to qualitative and quantitative evidence. NHS Health Development Agency, 2004.
- 12 Kushner R. *Breast cancer: a personal history and an investigative report.* New York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.
- 13 Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America.* New York: Oxford University Press, 2003.
- 14 Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *BMJ* 1992;305:699-701.
- 15 Thornton H. The patient's role in research. [Paper given at *The Lancet* 'Challenge of Breast Cancer' Conference, Brugge, April 1994.] In: Health Committee Third Report. *Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices.* London: HMSO, July 1995, 112-4.
- 16 Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-81.
- 17 Pehudoff K, Alves TL. *Patient and consumer organisations at the European Medicines Agency: financial disclosure and transparency.* Amsterdam: Health Action International, 2010. Dostupno na: www.haieurope.org.
- 18 Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ* 2003;326:1208-10.

19 Consumers' Association. Who's injecting the cash? *Which?* 2003, travanj, str. 24-25.

20 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.

21 Donovan J, Mills N, Smith M, *et al* for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.

POGLAVLJE 12. ŠTO, DAKLE, ZDRAVSTVO ČINI BOLJIM?

1 Edwards A, Elwyn G, Atwell C, *et al*. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.

2 Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. London: Department of Health Publications, travanj 2004. Dostupno na: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.

3 Prilagođeno iz Marshall T. Prevention of cardiovascular disease. Risk and benefit calculator. Dostupno na: www.haps.bham.ac.uk/publichealth/cardiovascular/index.shtml.

4 Evans I, Thornton H. Transparency in numbers: the dangers of statistical illiteracy. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2009;102:354-6.

5 Irwig L, Irwig J, Trevena L, *et al*. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008.

6 Salzburg Global Seminar mrežna stranica: www.salzburgglobal.org.

7 Salzburg statement on shared decision making: Salzburg Global Seminar. *BMJ* 2011;342:d1745. Dostupno na: www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full.

POGLAVLJE 13. PLAN ZA BOLJU BUDUĆNOST: PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA KOJA SU NAM UISTINU POTREBNA

1 Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-89.

2 Roberts I, Yates D, Sandercock P, *et al*; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321-8.

3 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.

4 Finfer S, Bellomo R, Bryce N, *et al* (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247-56.

5 Edwards A, Elwyn G, Atwell C, *et al*. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.

- 6 Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. London: Department of Health Publications, travanj 2004. Dostupno na: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.
- 7 Donovan J, Mills N, Smith M, *et al* for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.
- 8 Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organization. James Lind Library, 2010 (www.jameslindlibrary.org).
- 9 Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, *et al*. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
- 10 Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159-62.
- 11 Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472-4.
- 12 Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet* 2010;376:20-21.

DODATNI IZVORI INFORMACIJA

ŽELITE LI DODATNE OPĆE INFORMACIJE O PROVJERI POSTUPAKA LIJEČENJA?

MREŽNE STRANICE

Interaktivni pristup informacijama o provjeri postupaka liječenja (Testing Treatments Interactive)

<http://hr.testingtreatments.org/> je mrežna stranica na kojoj se nalazi besplatna elektronička verzija drugog izdanja knjige *Gdje su dokazi?*, i gdje će se kontinuirano dodavati prijevodi i drugi materijali. Prvo izdanje knjige *Gdje su dokazi?* dostupno je na stranici na engleskom, arapskom, njemačkom, talijanskom, poljskom i španjolskom jeziku.

Knjižnica Jamesa Lind
www.jameslindlibrary.org

Cochrane kolaboracija
www.cochrane.org

NHS Choices
www.nhs.uk (upišite 'research' u tražilicu)

UK Clinical Research Collaboration
www.ukcrc.org

Healthtalkonline
www.healthtalkonline.org

US National Cancer Institute
Edukacijski materijali o kliničkim istraživanjima:
<http://cancertrials.nci.nih.gov/clinicaltrials/learning>

KNJIGE

Ben Goldacre. *Bad science*. London: Harper Perennial, 2009.

Bengt D Furberg, Curt D Furberg. *Evaluating clinical research: all that glitters is not gold*. 2nd edition. New York: Springer, 2007.

Steven Woloshin, Lisa Schwartz, Gilbert Welch. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. Besplatno dostupno na: www.jameslindlibrary.org.

Les Irwig, Judy Irwig, Lyndal Trevena, Melissa Sweet. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008. Besplatno dostupno na: www.jameslindlibrary.org.

Trish Greenhalgh. *How to read a paper: the basics of evidence-based medicine*. 4th edition. Oxford and London: Wiley-Blackwell and BMJI Books, 2010.

H Gilbert Welch, Lisa M. Schwartz, Steven Woloshin. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011.

ŽELITE LI INFORMACIJE O ONOME ŠTO SE ZNA O UČINCIMA TERAPIJA?

Sažetci Cochrane sustavnih pregleda na hrvatskom

<http://summaries.cochrane.org/hr>

Knjižnica Cochrane

www.thecochranelibrary.com

NHS Evidence

www.evidence.nhs.uk

Informed Health Online

www.informedhealthonline.org

PubMed Health

www.pubmed.gov/health

ŽELITE LI INFORMACIJE O ONOME ŠTO SE NE ZNA O UČINCIMA TERAPIJA?

UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (UK DUETs)

www.evidence.nhs.uk

ŽELITE LI INFORMACIJE O TRENUTNIM ISTRAŽIVANJIMA KOJA ISPITUJU DVOJBE O UČINCIMA TERAPIJA?

WHO International Clinical Trials Registry Platform

www.who.int/trialsearch

US National Institutes of Health Clinical Trials Registry

www.clinicaltrials.gov

EU Clinical Trials Register

<https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Australian Cancer Trials

www.australiancancertrials.gov.au

ŽELITE LI SE UKLJUČITI U POBOLJŠAVANJE RELEVANTNOSTI I KVALITETE ISTRAŽIVANJA O UČINCIMA TERAPIJA?

James Lind Alliance

www.lindalliance.org

Promovira radna partnerstva između pacijenata i kliničara u prepoznavanju i postavljanju prioriteta o važnim dvojabama o učincima liječenja.

**National Institute for Health Research
NIHR Health Technology Assessment**

www.nchta.org

Aktivno uključuje korisnike usluge u svim fazama svojega rada.

NIHR Clinical Research Network Coordinating Centre

www.crncc.nihr.ac.uk/ppi

Želi uključiti pacijente, zdravstvene djelatnike i javnost u volonterske aktivnosti vezane za klinička istraživanja i da se aktivno uključe kao istraživači.

Cochrane Consumer Network

www.consumers.cochrane.org

Promiče doprinos pacijenata u izradi sustavnih pregleda koje priprema Cochrane kolaboracija.

UK Clinical Research Network

www.ukcrn.org.uk

ŽELITE LI IZOBRAZBU U PROCJENI ISTRAŽIVANJA?

Programi za stjecanje sposobnosti kritičke procjene

www.casp-uk.net

Organizira radionice i pruža druge izvore informacije pojedincima koje žele naučiti kako se traže i tumače rezultati istraživanja.

Američki Cochrane centar

Understanding Evidence-based Healthcare: A Foundation for Action

<http://us.cochrane.org/understanding-evidence-based-healthcarefoundation-action>

Internetski tečaj osmišljen da pomogne pojedincima u razumijevanju osnova koncepta i vještina medicine utemeljene na dokazima.

ŽELITE LI ZNATI VIŠE O ZAJEDNIČKOM ODLUČIVANJU?

The Foundation for Informed Medical Decision Making

www.informedmedicaldecisions.org

Dartmouth-Hitchcock Medical Center:

Center for Shared Decision Making

http://patients.dartmouth-hitchcock.org/shared_decision_making.html

Salzburška deklaracija

www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full

www.salzburgglobal.org

ŽELITE LI ZNATI VIŠE O SUSTAVNIM PREGLEDIMA ISTRAŽIVANJA NA ŽIVOTINJAMA?

www.sabre.org.uk

www.camarades.info

POPIS CRTICA

UVOD

- str. xxvii **Nemojte biti previše sigurni**
Ksenofan, 6. stoljeće prije Krista
Charlie Brown, 20. stoljeće
Susser M. *Causal thinking in the health sciences*.
Oxford: Oxford University Press, 1983.

1. JE LI NOVO UJEDNO I BOLJE?

- str. 2 **Anegdote su samo anegdote**
Ross N. Predgovor knjizi urednika: Ernsta E. *Healing, hype, or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine*. Exeter: Societas, 2008:vi-vii.
- str. 4 **Tragična epidemija sljepoće u novorođenčadi**
Silverman WA. *Human experimentation: a guided step into the unknown*. Oxford: Oxford University Press, 1985:vii-viii.
- str. 11 **Usisana u vrtlog**
Cooper J. Herceptin (pismo čitatelja). *BMJ*. Objavljeno 29. studenoga 2006 na www.bmj.com.

2. UČINCI KOJIMA SE NADAMO, ALI SE NE OSTVARUJU

- str. 17 **Nije čudno što je bila zbunjena**
Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy. *Lancet* 2004;363:332.

3. VIŠE – NE NUŽNO I BOLJE

- str. 22 **Mi to radimo zbog toga što...**
Parmar MS. We do things because (pismo čitatelja). *BMJ*. Objavljeno 1. ožujka 2004 na www.bmj.com.
- str. 23 **Drastično liječenje nije uvijek najbolje**
Brewin T u knjizi urednika Rees G. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin*. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

- str. 24 **Klasična (Halstedova) radikalna mastektomija/Proširena radikalna mastektomija**
Prilagođeno iz Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York: Oxford University Press, 2003.
- str. 26 **Nasumično razvrstavanje – jednostavno objašnjenje**
Harrison J. Presentation to Consumers' Advisory Group for Clinical Trials, 1995.
- str. 28 **Borba za objektivne dokaze**
Prilagođeno iz Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report*, 2. listopada 1999.

4. RANIJE – NE NUŽNO I BOLJE

- str. 31 **Od zdrave osobe do bolesnika**
Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *British Medical Bulletin* 1971;27:3-8.
- str. 35 **Nemojte misliti da se rano otkrivanje nužno isplati**
Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
- str. 38 **Pretjerano dijagnosticiranje karcinoma prostate**
Chapman S, Barratt A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? *What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010: str. 25.
- str. 39 **Mišljenje čovjeka koji je otkrio prostatični specifični antigen (PSA)**
Ablin RJ. The great prostate mistake. *New York Times*, 10. ožujka 2010.
- str. 42 **Uvjeravanje ljudi da se uključe u probir**
Woloshin S, Schwartz LM. Numbers needed to decide. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:1163-5.
- str. 43 **Ne igrajte poker sa svojim genima**
Sense About Science. *Making sense of testing: a guide to why scans and other health tests for well people aren't always a good idea*. London: Sense About Science 2008, str. 7. Dostupno na www.senseaboutscience.org
- str. 45 **Cirkus zvan probir**
Warlow C. The new religion: screening at your parish church. *BMJ* 2009;338:b1940.

5. KAKO RIJEŠITI DVOJBE O UČINCIMA LIJEČENJA

- str. 51 **Mała otkrića ne dospjevaju na naslovnice**
Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, str. 219.
- str. 54 **Suočavanje s dvojabama: pitanje života i smrti**
Chalmers I. Addressing uncertainties about the effects of treatments offered to NHS patients: whose responsibility? *Journal of the Royal Society of Medicine* 2007;100:440.
- str. 55 **Rješavanje dvojba pitanje je profesionalnosti**
Iz: Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism. 2005.
- str. 57 **Razgovor liječnika o nagađanju tijekom propisivanja liječenja**
Prilagođeno iz Petit-Zeman S. *Doctor, what's wrong? Making the NHS human again*. London: Routledge, 2005, str. 79-80.

- str. 60 **Mogu li se bolesnici nositi s dvojbama?**
Evans I. More nearly certain. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2005;98:195-6.

6. OBJEKTIVNA PROVJERA UČINAKA LIJEČENJA

- str. 63 **Pogrešan zaključak o izlječenju**
James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A counterblaste to tobacco. In: *The workes of the most high and mightie prince, James*. Published by James, Bishop of Winton, and Deane of his Majesties Chappel Royall. London: printed by Robert Barker and John Bill, printers to the Kings most excellent Majestie, 1616: str. 214-222.
- str. 64 **Vjerovati znači vidjeti**
Asher R. Talking sense (predavanje Lettsomian, 16. veljače 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958-59. Objavljeno u: Jones, FA, ed. *Richard Asher talking sense*. London: Pitman Medical, 1972.
- str. 80 **Program žute kartice**
Bowser A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. In: *Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know*. London: MHRA, 2008. Dostupno na www.mhra.gov.uk.

7. IGRA SLUČAJNOSTI NE SMIJE SE ZANEMARITI

- str. 86 **Što znači „statistički značajno“?**
Spiegelhalter D, citiran u: *Making Sense of Statistics*. 2010. Dostupno na: www.senseaboutscience.org.

8. PROCJENJIVANJE SVIH VAŽNIH, POUZDANIH DOKAZA

- str. 90 **Zašto ste započeli?**
Robinson KA, Goodman SN. A systematic examination of the citation of prior research in reports of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2011;154:50-55.
- str. 91 **Sažimanje informacija iz više istraživanja**
Rayleigh, Lord. U: *Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884*. London: John Murray, 1884: str. 3-23.
- str. 92 **Važnost sustavnih pregleda**
Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (www.equatornetwork.org), 2009.
- str. 94 **Medicina utemeljena na tržišnoj promociji**
Spielmans GI, Parry PI. *From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents*. *Journal of Bioethical Inquiry* 2010;7(1):13-29. Dostupno na <http://tinyurl.com/Spielmans>.
- str. 96 **Znanost je kumulativna, ali znanstvenici ne prikupljaju dokaze znanstveno**
Goldacre B. Bad Science: How pools of blood trials could save lives. *The Guardian*, 10. svibnja 2008, str. 16.
- str. 98 **Je li prethodna provjera dokaza mogla spriječiti smrt?**
Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. *Information Today* 2001;18:51-54.
- str. 99 **Upute za autore medicinskog časopisa The Lancet: kako se osvrnuti na prethodna istraživanja**
Clark S, Horton R. Putting research in context – revisited. *Lancet* 2010;376:10-11.

9. REGULIRANJE ISTRAŽIVANJA: POMOĆ ILI PREPREKA?

- str. 102 **Tko kaže da su medicinska istraživanja štetna za vaše zdravlje**
Hope T. *Medical ethics: a very short introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2004, str. 99.
- str. 103 **U idealnom svijetu**
Goldacre B. Pharmacology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. *The Guardian*, 17. srpnja 2010. Dostupno na: www.badscience.net/2010/07/pharmacology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didnt-manage-it-really-really-badly.
- str. 104 **Priistrana etika**
Lantos J. Ethical issues – how can we distinguish clinical research from innovative therapy? *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994; 16: 72-75.
- str. 106 **Razmišljanje o informiranom pristanku**
Manson NC, O'Neill O. *Rethinking informed consent in bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007, str. 200.
- str. 107 **Zdrav razum i informirani pristanak u dobroj medicinskoj praksi**
Gill R. How to seek consent and gain understanding. *BMJ* 2010;341:c4000.
- str. 108 **Akademsko cjepidlačenje – ili razuman izbor?**
Harrison J. Testing times for clinical research. *Lancet* 2006; 368:909-910.
- str. 109 **Što treba regulirati u istraživanjima**
Ashcroft, R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.

10. ISTRAŽIVANJE – DOBRO, LOŠE I NEPOTREBNO

- str. 113 **Moje Magpie iskustvo**
MRC News Release. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women. London: MRC, 31. svibnja 2002.
- str. 119 **Utjecaj lijekova „i ja također“ u Kanadi**
Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, *et al.* 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005;331:815-6.
- str. 120 **Liječnici i farmaceutske tvrtke**
Angell M. Drug companies & doctors: a story of corruption. *New York Review of Books*, 15. siječnja 2009.
- str. 121 **Jamčimo pozitivne rezultate vaših istraživanja**
Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003;327:1442-5.
- str. 122 **Samo treba pronaći gen**
Iannucci A. *The Audacity of Hype*. London: Little, Brown, 2009, str. 270-1.
- str. 123 **Istraživanja slabo pomažu oboljelima od psorijaze**
Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, eds. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, str. 53-6.

11. PROVOĐENJE PRAVIH ISTRAŽIVANJA TIČE SE SVIH NAS

- str. 126 **Pacijentov izbor: David i Golijat**
Refractor. Patients' choice: David and Goliath. *Lancet* 2001;358:768.
- str. 127 **Ključno partnerstvo**
Professor Dame Sally Davies. Foreword to Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009.
- str. 129 **AIDS: uloga laika**
Epstein S. *Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge*. London: University of California Press, 1996.
- str. 131 **Snaga dodijavanja i novi lijekovi**
Wilson PM, Booth AM, Eastwood A. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-132.
- str. 133 **Uključivanje građana s ciljem poboljšanja zdravstva**
Moynihan R. Power to the people. *BMJ* 2011;342:d2002.

12. ŠTO, DAKLE, ZDRAVSTVO ČINI BOLJIM?

- str. 138 **Zajedničko odlučivanje**
Prilagođeno iz Thornton H. Evidence-based healthcare. What roles for patients? In: Edwards A, Elwyn G, eds. *Shared decision-making in health care. Achieving evidence based patient choice*. Second edition. Oxford: Oxford University Press, 2009, str. 39.
- str. 144 **Ne dajte da vas zavara bombastična statistika**
Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, str. 239-40.
- str. 150 **Tko boluje od dijabetesa?**
Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011, str. 17-18.

POPIS KLJUČNIH PORUKA

1. Je li novo ujedno i bolje?

- Nužna je provjera novih postupaka liječenja jer kao što postoji mogućnost da će novi postupci liječenja biti bolji od postojećih, mogu biti i gori od njih.
- Pristrana (neobjektivna) provjera postupaka liječenja može prouzročiti nepotrebnu patnju i smrt bolesnika.
- Sama činjenica da je lijek odobren za uporabu ne znači nužno i da je siguran.
- Često treba proći neko vrijeme da se prepoznaju nuspojave lijeka.
- Često se naglašavaju korisni učinci terapija, a umanjuje se važnost štetnih nuspojava.

2. Učinci kojima se nadamo, ali se ne ostvaruju

- Niti teorija niti stručno mišljenje nisu pouzdan vodič za sigurne, učinkovite postupke liječenja.
- Samo zato što je neka terapija „uhodana“ ne znači da čini više dobra nego štete.
- Čak i kada bolesnici nemaju štetnih posljedica od neodgovarajuće provjerenih terapija, njihovo korištenje može predstavljati nepotreban trošak za pojedinca i zajednicu.

3. Više – ne nužno i bolje

- Intenzivnije liječenje nije nužno učinkovitije, a ponekad može napraviti više štete nego koristi.

4. Ranije – ne nužno i bolje

- Ranija dijagnoza ne omogućuje nužno bolje ishode, ponekad čak pogoršava stvari.
- Programi probira trebaju se uvesti samo ako su utemeljeni na čvrstim dokazima o njihovim učincima.
- Ponekad je najbolji izbor uopće ne uvesti programe probira.
- Ljudi koji se pozivaju na probir moraju dobiti informacije o svim potencijalnim koristima i rizicima.
- Dobre strane probira često se pretjerano naglašavaju.
- Loše strane probira često se umanjuju ili zanemaruju.
- Nužno je dobro informiranje o koristima, štetnim posljedicama i rizicima probira.

5. Kako riješiti dvojbe o učincima liječenja

- Dramatični učinci liječenja vrlo su rijetki.
- Dvojbe o učincima različitih oblika liječenja vrlo su česte.
- Često postoje male razlike u učincima različitih terapija i stoga ih je važno dobro i pouzdano dokumentirati.
- Kada nitko ne zna odgovor o važnoj dvojbi o učincima liječenja, postoje određeni koraci koje treba poduzeti kako bi se nejasnoće razjasnile.
- Mnogo bi se više moglo učiniti kada bi se omogućilo pacijentima da nam pomognu u smanjenju dvojba o učincima različitih postupaka liječenja.

6. Objektivna provjera učinaka liječenja

- Potrebna je objektivna provjera postupaka liječenja jer bismo inače ponekad zaključili da je liječenje učinkovito i kada zapravo nije, i obratno.
- Usporedbe su temelj svih objektivnih provjera postupaka liječenja.

- Kada se uspoređuju terapije (ili kada se uspoređuje terapija s izostankom bilo kakvog liječenja), nužno je primijeniti načelo usporedbe „sličnoga sa sličnim“.
- Nužno je pokušati smanjiti pristranost u procjeni ishoda liječenja.

7. Igra slučajnosti ne smije se zanemariti

- Igra slučajnosti mora se uzeti u obzir tako što će se procijeniti pouzdanost i zatim ugraditi u kvalitetu i kvantitetu dostupnih dokaza.

8. Procjenjivanje svih bitnih, pouzdanih dokaza

- Jedno istraživanje malokad daje dovoljno dokaza da bi se na temelju njega moglo odlučiti o izboru terapije u zdravstvu.
- Procjene relativne vrijednosti drugih oblika liječenja trebaju se temeljiti na sustavnim pregledima svih relevantnih, pouzdanih dokaza.
- Kao i u individualnim istraživanjima za testiranje učinkovitosti liječenja, moraju se osigurati koraci koji će smanjiti zavaravajuće utjecaje pristranosti i igru slučajnosti.
- Ako se ne uzmu u obzir rezultati iz sustavnih pregleda, nepotrebno se šteti pacijentima i razbacuju resursi za zdravstvo i istraživanja.

9. Reguliranje istraživanja: pomoć ili prepreka?

- Regulacija istraživanja nepotrebno je složena.
- Trenutni sustav regulacije istraživanja obeshrabruje objektivne provjere postupaka liječenja koji bi zdravstvo učinili boljim.
- Unatoč složenim regulatornim zahtjevima koji se postavljaju pred istraživače, regulatorni sustavi čine malo kako bi osigurali da su predložena istraživanja doista potrebna.
- Regulacija istraživanja nedovoljno je uključena u nadzor i praćenje odobrenih istraživanja.

10. Istraživanje – dobro, loše i nepotrebno

- Nepotrebna istraživanja gubitak su vremena, truda, novca i drugih resursa, a također su neetična i potencijalno štetna za bolesnike.
- Novo istraživanje trebalo bi se provoditi jedino ako ažuran pregled ranijih istraživanja pokazuje da su potrebna, i to tek nakon što se registriraju.
- Dokazi iz novog istraživanja trebali bi se koristiti za obnovu prethodnog pregleda svih relevantnih dokaza.
- Brojna su istraživanja loše kvalitete i provode se zbog upitnih razloga.
- Loši utjecaji na istraživanja dolaze iz industrije, kao i iz akademske zajednice.
- Pitanja koja su važna pacijentima često se zanemaruju u istraživanjima.

11. Provođenje pravih istraživanja tiče se svih nas

- Suradnja pacijenata i istraživača može pomoći da se prepoznaju i smanje dvojbe o liječenju.
- Doprinos pacijenata može omogućiti bolja istraživanja.
- Pacijenti ponekad nenamjerno ugrožavaju objektivnu provjeru postupaka liječenja.
- Povezanost između organizacija pacijenata i farmaceutske industrije može rezultirati pogrešnim informacijama o učincima terapija.
- Kako bi dali značajan doprinos, pacijentima treba više općeg znanja o istraživanju i bolji pristup nepristranim informacijama.
- Ne postoji jedan „pravi način“ za suradnju pacijenata tijekom provedbe istraživanja.
- Sudjelovanje pacijenata treba biti primjereno ciljevima istraživanja.
- Načini na koje pacijenti mogu biti uključeni u istraživanja neprestano se razvijaju i unaprjeđuju.

KAZALO POJMOVA

- Ablin, R.J. 39
akademska medicina 126
„aktivno nadziranje“ ili „promatranje i čekanje“ 138-139
AIDS, *vidi* HIV/AIDS xxv, 117, 118, 133, 134
al-Razi (perzijski liječnik) 68
anegdote, problemi 2
Angell, M. 124
aneurizma aorte
 kirurgija 146
 probir 36, 45
animalni magnetizam, provjeravanje 78
antibiotici za sprječavanje prijevremenog porođaja 56-57
antagonisti kalcija 120-121
apneja novorođenčadi 56
aprotinin 121
apsolutni rizik, smanjenje 148
aritrije, liječenje 14-15
artritis 5-6, 64, 69, 79, 83, 122, 142
Ashcroft, R. 113
Asher, R. 66
Aspirin
 određivanje prave doze 21
 sustavni pregled istraživanja o srčanom udaru 88-89
Atkins, H. 25
Australija, probir neuroblastoma 34
Avandia 7-8
B12, vitamin za liječenje perniciozne anemije 50, 52
„back to sleep“ kampanja 14
bai lin čaj za mršavljenje 65
Balfour, T.G. 71
Barratt, A. 38
Bendectin xxvii
beta-karoten i karcinom 152
bilirubin, razgradnja 81
Bjork-Shiley srčani zalistak 8
Bosk, C. 61
Bowser, A. 81
Bradford Hill, A. 93, 103
Brewin, T. 23

Ceox 5
Chalmers, I. 53-55
Chapman, S. 38
Clark, S. 103
Clement-Jones, V. 132
Cochrane, A.L. 31
Cochrane Collaboration 130, 153, 183, 184
Cochrane Database of Systematic Reviews 153
Cooper, J. 11
Crile, G. 25

- CT (kompjuterizirana tomografija) xxv, 41, 46-47
 cistična fibroza 127
- Davies, S. 131
- depresija, lijekovi i suicidalna razmišljanja 82, 99, 123, 152
- DES (dietilstilbestrol) 15-16, 67
- dietilstilbestrol (DES) 15-16, 67
- dijabetes
 Avandia 7-8
 inzulin 49-50, 69
- pretjerano dijagnosticiranje 33, 38, 41
- dijeta 65
- dijete za mršavljenje 65
- Direktiva o kliničkim istraživanjima (engl. *Clinical Trials Directive*) 106
- diuretici 21
- djeca
 antibiotici i razgradnja bilirubina 81
 kofein za probleme s disanjem
 nedonoščadi 56, 93, 110
 nepotrebna istraživanja respiratornog distresa 120
 položaj za spavanje 13-14
- DNA testovi (probir), *vidi* genetika 43
- Dobra medicinska praksa 58
- dobro istraživanje, primjeri 115-118
- odatci časopisu 124
- dokazivanje negativnoga, nemogućnost xxvi
- doza 21, 119
 aspirin 21
 diuretici 21
 morfij 69
- dramatični učinci liječenja 49-52
- društvene znanosti, istraživači uključeni u klinička istraživanja 138
- dvojbe 3, 49
 dvojbene terapije – klinička uporaba vs. propisna objektivna istraživanja 108-109
 interval pouzdanosti 88
 neizbježnost 55
 o terapijama 58
 poticanje iskrenosti o 164
 pristrano selektivno objavljivanje (engl. *under-reporting of research*) 97
 profesionalizam 55
 suočavanje sa 54
- dugoročne nuspojave 66
- duhan 64
- dvostruko-slijepi pokus 78
- duktalni karcinom in situ 29
- Eichenwald, K. 29
- ekcem, nadomjesci GLA 18-19
- eklampsija 54, 116-117
- epiduralna analgezija 119
- Epstein, S. 133
- etika
 etička povjerenstva 109, 110, 121
 i dvojbe 122
 i regulativa 123
 uporaba lijeka u kliničkoj praksi vs. u istraživanju 110-111
 uravnotežena procjena (engl. *proportionate review*) 108
 ustrojavanje istraživanja 112
- estrogen, sintetski 15
- etička povjerenstva 109, 110, 121
- Europska agencija za lijekove, istraživanje 8
- Evans, I. 59
- farmaceutska industrija i liječnici 11, 122
- skrivanje rezultata istraživanja 98
- fenilketonurija, probir 35-36
- Fisher, B. 25

- financijski interesi 136, 154
 Franklinov zakon xxvi
 frekvencije, kao najbolji način prikaza statistike 146
- gama-linolenska kiselina (GLA) za ekcem** 18-19
- genetika**
 genetička istraživanja, iznevjerena očekivanja 126
 genetička testiranja 42-44
- Gill, R.** 111
- gips, nesuglasice oko liječenja prijeloma** 53
- gnoj, drenaža** 49
- Goldacre, B.** 52, 100, 108, 148, također autor Predgovora str. xv
- Goodman, S.N.** 94
- grafovi za prezentiranje statistike** 146
- Halstedove mastektomije** 24
- Harrison, J.** 26
- Helsinkiška deklaracija** 107
- hemangiomi** 51-52
- Herceptin** 9-11, 23, 29, 136
- heksametonij** 102
- Hill, A.B.** 93, 103
- HIV/AIDS**
 HIV u djece 117 - 118
 uključivanje pacijenata u istraživanja 133
- Holland, W.W.** 31
- homeopatija** xvii
- Hope, T.** 105
- hormonska nadomjesna terapija** 16-18, 70
- Horton, R.** 103
- humani albumin, otopina** 161
- Huntingford, C.A.** 17
- „i ja također“ lijekovi 123, 125
- Iannucci, A.** 127
- igra slučajnosti, smanjenje utjecaja**
 u kliničkim istraživanjima 86
 u sustavnim pregledima 98
- Imatinib** 50
- informacije, uravnotežene, potreba za njima** 37
- informatički sustavi zdravstvene skrbi** 60
- informirani pristanak** 109-111
- interval pouzdanosti** 88, 153
- inzulin** 7, 49-50, 69
- “intention to treat” analiza 75
- interferoni** 135-136
- IQWIG mrežna stranica** 153
- istraživanja lijekova**
 dominacija lijekova u odnosu na ostale vrste terapija 122
 regulacija 105
- istraživanja kao terapija** 55-56
- iznenadna dojenačka smrt** 13-14, 82
- izobličenje zbog vremena početka praćenja** (engl. *lead-time bias*) 33
- izobličenje zbog vremena trajanja** (engl. *length-time bias*) 33
- James Lind, Inicijativa** 130
- Japan**
 radikalna kirurgija dojke 27
 neuroblastom, probir 33
- jedan pacijent, istraživanja** 149-150
- jedno istraživanje, rijetko je dovoljno** 93
- Jobling, R.** 128
- Johns Hopkins tragedija** 102

- Kanada 34, 123, 166
- karcinom, *vidi* karcinom dojke, leukemija, karcinom pluća, neuroblastom, karcinom prostate i beta-karoten
 CancerBACUP 132
 prikupljanje ispitanika za istraživanja 151
 „više je bolje“ mit 22
- karcinom dojke
 duktalni karcinom in situ 29
 Herceptin 9-11, 23, 29, 136
 hormonska nadomjesna terapija 16-18, 70
 kao sustavna bolest 25
 pacijenti istraživači 131-134
 presađivanje koštane srži 27-29
 profesionalne dvojbe 58
 probir 36-37
 radikalna kirurgija 21-27
 sustavni pregledi 98
 „više je bolje“ mentalitet 22-26
- karcinom pluća
 liječnici koji ne bi sudjelovali u istraživanjima 127
 probir za karcinom pluća 40-41
 istraživanje terapija korištenjem povijesnih kontrola 70
- karcinom prostate
 suradnja u planiranju istraživanja 138-139
 relativni i apsolutni rizik, statistika 148
 probir 38-40
- karotidna endarterektomija, kirurgija 116
- kirurgija
 operacija aneurizme 146
 i slijepi pokusi 79
 karotidna endarterektomija, zahvat 116
 radikalna kirurgija karcinoma dojke 21-27
 kirurško liječenje začepjene krvne žile 116
 sustavni pregledi istraživanja o kirurškom liječenju karcinoma dojke 27
- klinička istraživanja
 randomizirana istraživanja skupina (engl. *cluster randomized trials*) 74
 istraživanja na jednom pacijentu 150
- Kocher, T. 80
- kofein, za probleme s disanjem nedonoščadi 56, 93, 110
- Kolata, G. 28
- komercijalni uplivi, *vidi* profit
- komputerizirana tomografija (CT) xxv, 41, 46-47
- kotrimoksazol 117
- krvarenje i traneksamsinska kiselina kao primjer nepristranog istraživanja 89
- kumulativna meta analiza 100, *vidi* sustavni pregledi
- Kushner, R. 26, 132
- laboratorijska istraživanja, fokus na njima umjesto istraživanja na ljudima 126, 159
- lažno pozitivni rezultati 9, 37, 41, *vidi* pretjerano dijagnosticanje
- Lantos, J. 109
- lasersko liječenje mrlja boje vina 50
- Lerner, B.H. 24
- leukemija
 kronična mijeloidna leukemija i imatinib 50
 usporedba između američke i britanske djece 76
 randomizirana istraživanja 59
- lijekovi za otapanje ugruška 56, 100
- Lind, J. 1-3, 68
- lorkainid 97
- loša istraživanja, primjer studija o shizofreniji 118-119
- loše istraživanje, primjeri 118-120
- limfedem 29, 58

- magnezijev-sulfat za pre-eklampsiju** 54, 116-117
Magpie pokus 116-117
majčin poljubac 50-51
mamografija 36-37
mastektomije 23-27
medicina utemeljena na tržišnoj promociji 98
mehanički srčani zalisci 8-9
mediji, uloga u dezinformiranju xv
MHRA agencija 19
mentalni poremećaji, istraživanja 118-119
mesmerizam 78
meta analiza 91, 96, 98, 100, 120, 153 *vidi* sustavni pregledi
mjerne ljestvice, manjkavosti 119
Moher, D. 96
Morgan, S.G. 123
morfij 69
Morris, J.K. 35
motivi istraživača 106
Moynihan, R. 137
moždani udar
 aspirin 21, 52-53
 Avandia 7-8
 hormonska nadomjesna terapija 16
 karotidna endarterektomija, kirurgija 116
 kirurgija začepljenih krvnih žila 75-76
 krvne žile, probir 45-46
 kolaborativni pristup istraživanju terapija koje se primjenjuju u žurnim situacijama 138
 lijekovi, istraživanja (rasipanje sredstava) 102, 122
 lijekovi za otapanje ugruška 56, 100
 primjer dobrog istraživanja 115-116
 primjer nepotrebnog istraživanja 120-121
 probir za čimbenike rizika 35
 V ioxx 5-7
mrlje na koži, prirodene
 hemangiomi 51
 mrlje boje vina 50
mrlje od vina, lasersko liječenje 50
mrtvorođenost, sintetski estrogen ne sprječava 15
multicentrična istraživanja 89-91
multinacionalna istraživanja 91
multipla skleroza, lijekovi 77, 135

naizmjenični postupak razvrstavanja 72
nedonošćad
 antibiotici za sprječavanje prijevremenog porođaja 56-57
 i razina kisika u krvi 91, 98
 kofein za probleme s disanjem 56, 93, 110
 nepotrebna istraživanja respiratornog distresa 120
neočekivani neželjeni učinci, *vidi* nuspojave
 Avandia 8
 mehanički srčani zalisci 8-9
 naznake o 102
 sljepoća djece uzrokovana pogrešnim korištenjem kisika 4
 talidomid 4-5
 V ioxx 5-7
nepotrebna istraživanja 120, 159
nepotrebno liječenje, izbjegavanje 38, *vidi* pretjerano dijagnosticiranje
 neprovjerene teorije, negativne posljedice 1
 dietilstilbestrol (DES) 15-16
 hormonska nadomjesna terapija 16-18, 70
 otopina humanog albumina 161
 položaj djece za spavanje 13-14
 ulje žutog noćurka 18-20, 99
 terapija srčanih aritmija 14-15
neuroblastom, probir 32-35
neželjeni učinci, *vidi* nuspojave „novi“ lijekovi
 nisu nužno poboljšani 1, 79

- Novi Zeland
 cijena lijekova 123
 Herceptin 10
- NHS Choices 154, 166
- NICE (UK National Institute for Health and Clinical Excellence) 10
- nimodipin 120-121
- n=1 istraživanja 150
- nesteroidni protuupalni lijekovi 5, 122
- nuspojave
 dugoročne nuspojave 66
 neočekivana otkrića (Viagra) 67
 objektivna istraživanja su potrebna da se otkriju 66-67
 sintetički estrogen 15-16
 terapija karcinoma prostate 38
- „obilježavanje“ ljudi kao bolesnika 154
- objavljivanje rezultata, važnost 162
- objektivni testovi
 dvojbene terapije – klinička uporaba nasuprot objektivnom istraživanju 58, 59, 108
 kako uključivanje pacijenata može ugroziti objektivne provjere terapija 134
 ljudi su pod većim rizikom ako ne sudjeluju u njima 57
 principi 67-79
 pružanje liječenja kao dio 58
 razvrstavanje u terapijske skupine 37, 71-79
 usporedba sličnog sa sličnim 69
 traneksaminska kiselina nakon ozljede, dobar primjer objektivne provjere terapije 89
 zašto su nam potrebni 1-3
- određivanje cijene lijeka 123
- oglašavanje 7, 29, 125, 135
- omotnice, sustav za nasumično razvrstavanje 73
- O’Neill, O. 110
- optimizam, blagotvorni učinci 65-66
- oporavak bez liječenja (prirodni tijek bolesti) 63-64
- ortopedija, staviti gips ili ne 53-55
- osteoartritis koljena
 istraživanja koja su važna bolesnicima 122
 primjer zajedničkog odlučivanja 143-144
 savjetovanje 143
- Oxman, A.D. 125
- pacijenti, važnost njihovih ciljeva 122-123, 127
- pacijenti
 nošenje s dvojabama 60
 pacijenti aktivisti 26
 pacijenti istraživači 131-134
 pretjerano dijagnosticiranje pretvara ljude u bolesnike 33, 37-38
 stvaranje boljih istraživanja 129
 uključivanje pacijenata može ugroziti nepristrana istraživanja 134
 treba im ponuditi sudjelovanje u propisnom istraživanju 59, 61, 109, 162
 zahtijevanje presađivanja koštane srži 27-29
 zajedničko odlučivanje s liječnicima 143-144
- Parmar, M.S. 22
- paroksetin (Seroxat) 99
- Perkins, E. 102
- perniciозна anemija 50, 52
- Petit-Zeman, S. 57
- Peto, R. 27
- PHARMAC (New Zealand Pharmaceutical Management Agency) 10
- „pisanje iz sjene“ (engl. *ghostwriting*) 98, 124
- Pirsig, R.M. 15

- placebo**, uloga u objektivnim istraživanjima 72
- placebo** učinak xv, 65
- plan** za bolju budućnost 159
- pneumotoraks**, liječenje 68-69
- pogađanje** i liječnici 57
- poredbene** skupine u istraživanju, ustroj 70, 74
- porodaj**, epiduralna analgezija 119
- porodaj**, *vidi* trudnoća i porodaj
- pouzdanost** informacija 152-153
- „**povijesne** kontrole“ u istraživanjima 69-70
- pozitivno** razmišljanje, dobiti 65-66
- praćenje** ispitanika, kad se uspoređuju terapije u istraživanjima 74
- prava** pitanja, postavljanje 160-161
- preeklampsija**, istraživanja 116-117
- presadivanje** koštane srži 27-29
- pretjerano** dijagnosticiranje
 dijabetes 155
 karcinom dojke 37
 karcinom pluća 40
 karcinom prostate 38
 neuroblastom 32-33
 općenito 154-155
- pretjerano** publiciranje (engl. *over-reporting of studies*) 99
- prethodna** istraživanja, uzimanje u obzir, *vidi* sustavni pregledi 95
- prirodni** tijek bolesti 62
- PRISMA** 96
- probir** je medicinska intervencija 32
- „**prodavanje**“ probira 45
- profit** kao motiv
 i farmaceutska istraživanja 123-124
 istraživanja lijekova češća nego istraživanja o fizioterapiji 122
 nasuprot izboru pacijenta 129
 profit od lijekova za intenzivno liječenje 28
- profit** od probira 40, 42-44, 45
- sponzoriranje istraživanja 124
- transparentnost 166
- „**promatranje** i čekanje“ zamijenjeno terminom „aktivno nadziranje“ 138-139
- propranolol** 52
- prostatični** specifični antigen (PSA) 38-40
- protokoli** istraživanja 109
- protokoli** istraživanja, zanemareni 76
 i regulativa 105
 i sustavni pregledi 95
- psihijatrijske** bolesti, istraživanja 118-119
- psihologija** odgovora na liječenje 63-64
- prioriteti** u istraživanjima, poremećeni 122
- pristranost**, *vidi* objektivni test
 edukacija o konceptima 163-164
 interesi, prepoznavanje 99
 izobličenje zbog vremena početka praćenja (engl. *lead-time and length-time bias*) 33
 pristrano selektivno objavljivanje (engl. *under-reporting*) 97
 pristranost prema potvrdi (engl. *confirmation bias*) 65
 pristranost u publiciranju (engl. *publication bias*) 97
 „rezanje poput salame“ 99
 slično sa sličnim, usporedba 67, 68
 smanjenje pristranosti u sustavnim pregledima 96
 spin 95
 uporaba lijeka u kliničkoj praksi vs. u istraživanju 58, 59, 106
- pristranost** prema potvrdi (engl. *confirmation bias*) 65
- pristranost** u publiciranju (engl. *publication bias*) 97
- probir**
 aneurizma abdominalne aorte, probir 36
 fenilketonurija, probir 35-36
 genetičko testiranje 42-44

- karcinom dojke, probir 36-37
karcinom pluća, probir 40-41
karcinom prostate, probir 38-40
korisni i štetni učinci probira 35-47
kriteriji za procjenu vrijednosti 44, 46
krvne žile, probir 45-46
lažno-pozitivni rezultati 37-38, 43
nesumnjivo koristan 35
neuroblastom, probir 32-35
općenito 31-49
probir je sam za sebe medicinska intervencija 32
profit od probira 40, 42-46
rendgen prsišta za probir 40-41
uzrokuje pretjerano dijagnosticanje 32, 33, 37, 39, 43
- profesionalni kodeksi 107
Program žute kartice 81
provjera, objektivna 62
psorijaza 73, 127-128
PubMed Health 154
puštanje krvi, provjera 68
- radikalna kirurgija za karcinom dojke 21-27
radikalne mastektomije 21-27
randomizirana istraživanja skupina (engl. *cluster randomized trials*) 74
randomizirano istraživanje
i kirurgija karcinoma dojke 26-27
je ključna osobina objektivnih istraživanja 71
metode randomizacije 73
nasumično razvrstavanje (randomizacija) 25-26, 71-73
ne koriste se u oglasima lijekova 125
randomizirana istraživanja skupina (engl. *cluster randomized trials*) 74
randomizirana ukrižena istraživanja 73
telefonska/računalna randomizacija 72
- Rayleigh, Lord 95
- razvrstavanje u skupine 72-73
rendgen pluća za probir 40-41
regulacija medicinskih istraživanja 105
relativno smanjenje rizika 148
rasipanje resursa u medicinskim istraživanjima 102, 122
registracija lijekova 106-107
respiratorni distress novorođenčadi 120
„rezanje poput salame“ 99
rizik
koncept se ne uči u školama xxvi
omjer rizika 85, 86, 90
relativno i apsolutno smanjenje rizika 148
vjerojatnosti, važnost razumijevanja xxvi, xxvii, 85-88
- Robinson, K.A. 94
rofekoksib (Vioxx) 5-7
Ross, N. 2
rosuvastatin 80
roziglitazon (Avandia) 7-8
- Sackett, D.L. 125
- SAD
Avandia-7-8
istraživanja lijekova za AIDS 133-135
liječenje srčanih aritmija 14-15
mišljenje američkog ortopeda o liječenju prijeloma gležnja gipsom, u usporedbi s britanskim 53-55
pacijenti aktivisti 26
presađivanje koštane srži 27-29
probir za karcinom prostate 38-40
„samilosno“ puštanje lijekova na tržište 135
samoograničavajuća bolest 63
Salzburška deklaracija 156-157
slučajnost, igra 85-86
shizofrenija xxv, 118-119
Schwartz, L.M. 42
Seroxat 99

- sigurnost i učinkovitost, ulje žutog noćurka 18-20, 99
- sildenafil (Viagra) 67
- Silverman, W.A. xxv, 4
- skorbut, israživanje 1-3, 68
- slično sa sličnim, usporedba 67-68
- skrivanje rezultata istraživanja 96-97
- Smart Health Choices* 153
- smrt u kolijevci, *vidi* iznenadna dojenačka smrt
- snaga dodijavanja 135
- spavanje djece, položaj 13-14, 82
- Spiegelhalter, D. 89
- spin 95
- spiralni CT, snimanje 41
- Spock, Dr. Benjamin 13-14, 82
- sponzoriranje istraživanja 18, 121-122, 124
- spontana regresija/remisija 32-33, 64
- srčani problemi
 - aspirin 52-53
 - Avandia 7-8
 - nadomjesci krvi 101
 - defibrilatori 49
 - Herceptin 9-11, 23, 29, 135-136
 - hormonska nadomjesna terapija 16-18, 71
 - kisik, korištenje nakon srčanog udara 49
 - mehanički srčani zalisci 8-9
 - poremećaji srčanog ritma, terapija 14-15
 - probir za bolesti krvnih žila 45-46
 - probir za čimbenike rizika 35
 - sintetski estrogen 15-16
 - slučajno otkriće terapije za prirođene mrlje na koži 51-52
 - srčani udar i sustavni pregledi 97
 - Vioxx 5-7
- statistika
 - interval pouzdanosti 85, 153
 - razumijevanje među pacijentima 146
 - statistička značajnost 88-89
 - zakon velikih brojeva 85
- spašavanje matičnim stanicama 27
- spremnost bolesnika da „probaju bilo što” 145
- standardizacija bilježenja podataka o terapijama 59
- steroidi
 - i prijevremeni porođaj 94
 - i traumatska ozljeda mozga 89, 93
- Stockler, M. 38
- srčane aritmije, terapija 14-15
- srčano-žilne bolesti, *vidi* srčani problemi stanja koja ugrožavaju život
- spremnost bolesnika da “probaju bilo što” 145
- subjektivnost u procjeni rezultata istraživanja 79
- sukob interesa, *vidi* profit
 - u izvorima informacija 152-153
 - u sustavnim pregledima 95
- udruge pacijenata i farmaceutska industrija 134-136
- transparentnost 7, 9, 166
- suradnja
 - između pacijenata i istraživača 131-134
 - između pacijenata i liječnika 139
- Susser, M. xxvii
- sustavni pregledi
 - ako se ispravno naprave, smanjit će broj nepotrebnih istraživanja 120
 - Cochrane baza sustavnih pregleda 153
 - istraživanja o kirurškom liječenju karcinoma dojke 27
 - istraživanja o nimodipinu 120
 - istraživanja o probiru karcinoma dojke 36-37
 - liječenja presađivanjem koštane srži 29
 - općenito xvii, 95-99
 - širenje informacija iz sustavnih pregleda 161, 163, 164
 - trenutna praksa korištenja 161

- sustavne terapije 25
- sveučilišta i klinička istraživanja 126
- Svjetska zdravstvena organizacija i kriteriji za probir 44, 46
- šarlah i velebilje 71
- štitnjača, uklanjanje, neočekivane posljedice 80
- tardivna diskinezija 118
- telefonska/računalna randomizacija 72
- talidomid 4-5
- Thornton, H. 142
- toksemija, istraživanje 116
- transfuzija krvi 49, 121
- trastuzumab (Herceptin) 9-11, 23, 29, 135-136
- trudnoća i porođaj
 - antibiotici i razgradnja bilirubina u novorođenčadi 81
 - antibiotici za sprječavanje prijevremenog porođaja 56-57
 - Bendectin xxvii
 - epiduralna analgezija 119
 - kofein za probleme s disanjem nedonoščadi 56, 93, 110
 - preeklampsija 116-117
- tumorektomija 24
- učinkovitost terapija
 - pružanje terapija o kojima ne znamo dovoljno u sklopu istraživanja 54
 - sigurnost i učinkovitost, ulje žutog noćurka 18-20, 99
 - sumnje o 49
 - terapije za koje se zna da su učinkovite ne smiju se uskratiti 101, 120
 - uskraćeno učinkovito liječenje zbog nedostatka meta analize 120-122
- udruge pacijenata
 - sukob interesa s farmaceutskom industrijom 136-137
 - udruge pacijenata u kliničkim istraživanjima 131-134
 - udruge pacijenata lobiraju za farmaceutsku industriju 136
 - zagovaranje boljih istraživanja 27
- uključivanje ispitanika u istraživanja 71-72
- ukriženo istraživanje 73
- ulje žutog noćurka 18-20, 99
- umjetni kuk xxv, 52
- uskraćivanje učinkovitih terapija 101
- usporedbe u kliničkim istraživanjima
 - Lindovo istraživanje terapija za skorbut 1-3, 68
 - organiziranje poredbenih skupina 70 s placebom 64
 - s trenutno najboljim oblikom liječenja, čak i u situacijama kad je život ugrožen 138
 - uspoređivanje sličnoga sa sličnim 69
- ustroj istraživanja, važnost dobrog 161
- uzimanje krvi iz pete, *vidi* fenilketonurija
- velebilje i šarlah 71
- veliki brojevi, zakon 85
- ventrikularna fibrilacija 49
- Veronesi, U. 25
- „više je bolje“ mit 22, 24-27
- „vjerovati znači vidjeti“ 66, 79
- vjerojatnosti, važnost razumijevanja xxvi, xxvii, 85-88
- Viagra 67
- Vioxx 5-7
- vitamin B12 za liječenje perniciozne anemije 50-52
- vrijeme preživljenja, netočno određeno od datuma dijagnoze 33

Warlow, C. 46
Weatherall, D. 126
Welch, H.G. 155
Westgate, B. 132
Wikipedia 153
Wilson, P.M. 135
Woloshin, S. 42

zakon i regulativa medicinskih istraživanja
105-114
zakon o zaštiti podataka 107
zasljepljivanje/prikrivanje 77-79
zajedničko odlučivanje 141-143
zdravi volonteri, rizici 101
zidovudin 134
značajna razlika (statistički pojam) 88-89

