

Szisztematikus irodalmi áttekintések módszertana és jelentősége

Segítség a diagnosztikus és terápiás döntésekhez

Kamarási Viktória dr.¹ ■ Mogyorósy Gábor dr.²

¹Debreceni Egyetem, Egészségügyi Kar, Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Oktatókórház, Gyermekosztály, Nyíregyháza

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet, Gyermek Belgyógyászati Nem Önálló Tanszék, Debrecen

Az egészségügy egyik nagy problémája napjainkban, hogy számos betegségnek nincs igazoltan hatásos kezelése, emiatt ugyanazon kórképpel kapcsolatban gyakran kórházzról kórházra más terápiás döntések születnek. Egyre nagyobb szükség van olyan áttekintő közleményekre, amelyek tudományos módszerekkel összegzik a szakirodalomból nyert információkat. A szerzők célja, hogy áttekintő közlemény keretein belül bemutassák a hagyományos narratív összefoglalók korlátait, és szélesebb körben megismertessék a hazai szakemberekkel a minőségileg új, megbízhatóbb eredményeket biztosító rendszerezett áttekintő közlemények módszertanát és jelentőségét. A rendszerezett áttekintő közlemények olyan transzparens, tudományos módszertannal, protokoll alapján készülő magas szintű átfogó tanulmányok, amelyek az elkészítésük során végzett részletes, alapos kutatómunka révén tartalmazzák az összes fellelhető irodalom kritikus értékelését és tudományos igényű szintézisét egy adott témával kapcsolatban. A szisztematikus irodalmi áttekintések segítségével a legmegbízhatóbb tudományos bizonyítékok ismeretében, az egyéni klinikai tapasztalat felhasználásával hozhatunk diagnosztikus és terápiás döntéseket, amelyekre az egészségügy és az egészségpolitika számos területén nagy szükség van. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(38), 1523–1531.

Kulcsszavak: bizonyíték, protokoll, transzparencia, rendszerezett irodalmi áttekintés

Systematic surveys of literature – importance and methodology

Support in diagnostics and therapy

There is no proven effective treatment for many diseases today that proves to be one of the greatest problems of health care. Therefore, different therapeutic decisions are made in connection with the same disease by hospitals. There is a growing need for reviews which summarize the information collected from professional literature with scientific methods. The aim of the authors was to show the limitations of conventional narrative reviews, and to present the method and importance of systematic reviews to Hungarian professionals. Systematic reviews are transparent studies which are based on a predetermined protocol and collate all empirical evidence to answer a specific research question, and consequently provide more reliable results. They use explicit and systematic methods to minimize bias, and provide evidence for clinicians and policy makers to help them make diagnostic and therapeutic decisions which are essential in several fields of the health care system and health policy, too.

Keywords: evidence, protocol, transparency, systematic review

Kamarási, V., Mogyorósy, G. [Systematic surveys of literature – importance and methodology. Support in diagnostics and therapy]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(38), 1523–1531.

(Beérkezett: 2015. július 2.; elfogadva: 2015. július 30.)

Az utóbbi évtizedekben az egészségtudományokkal kapcsolatos publikációk mennyisége olyan mértékben megnövekedett, hogy szinte lehetetlen lépést tartani az új kutatási eredményekkel. A tankönyvek szerepét már régen átvették a tudományos folyóiratokban megjelenő közlemények, a publikációk internet-hozzáféréseinek ál-

talánossá válásával pedig egyetlen keresésre olykor döbbenetes mennyiségű találat érkezik, egy-egy kutatási témával kapcsolatban több száz, akár több ezer tanulmány is fellelhető. Még ha módunkban áll is mindegyiket végigolvasni, sokszor találkozunk átláthatatlan gondolatmenetekkel, esetleg ellentmondásokkal, amelyek akár használhatatlanná is tehetik a közlemények információ-tartalmát a gyakorlatban felmerülő kérdések megoldása szempontjából. Az áttekintő tanulmányok segítséget nyújthatnak az információk halmazában való eligazodásban, azonban a szerző szubjektuma, nem áttekinthető módszertana miatt a következtetések megbízhatósága sokszor kérdéses. A klasszikus összefoglaló tanulmányok – hívhatjuk őket irodalmi áttekintéseknek vagy beszámolóknak – gyakran nagyon hasznos háttér-információkat szolgáltatnak, mégis különböznek a belőlük kifejlődött szisztematikus irodalmi áttekintésektől abban, hogy nem egy előre meghatározott szigorú protokoll mentén haladnak, így többnyire nem reprodukálhatóak az eredmények. A legrosszabb esetben pedig a szerzők nem kellően nyitottan állnak az adott témához, hanem csak a saját személyes véleményükkel egyező irodalmi adatokat válogatják be az összefoglalóba, ami nyilvánvalóan torzítja és használhatatlanná teszi az eredményt. A részletes és kellően széles körű tájékozódás hiánya pedig oda vezethet, hogy az olvasó megbízhatatlan információkat kap, ami az egészségügy munkaterhelését is növeli, és a betegeknek is árt.

Jelen közlemény elkészítésének célja, hogy a szisztematikus irodalmi áttekintések módszertanát és jelentőségét szélesebb körben is megismertessük a hazai szakemberekkel. Azért tartjuk ezt a műfajt kiemelkedően fontosnak, mert az egészségügyben gyakran merülnek fel kérdések különböző diagnosztikus eljárások vagy terápiás beavatkozások hatásosságával kapcsolatban, az elérhető tanulmányok színvonala pedig rendkívül változó, és a levont következtetések ellentmondóak lehetnek. Számos kis esetszámú tanulmány nem rendelkezik kellő statisztikai erővel egy-egy kérdés megbízható megválaszolásához. Sokszor hiányoznak a magas szintű evidenciák alapuló diagnosztikai protokollok és terápiás lehetőségek. A szisztematikus irodalmi áttekintések (systematic reviews) a szakirodalomból nyert információk tudományos módszerekkel történő szintézisei, amelyek minőségileg új, megbízhatóbb eredményeket biztosítanak. Az elkészítésük során végzett részletes, alapos kutatómunka révén tartalmazzák az összes fellelhető irodalom kritikus értékelését és tudományos igényű szintézisét egy adott témával kapcsolatban.

A hagyományos irodalmi összefoglalók hátrányai

Egyes szerzők, akik az összegyűlt klinikai tapasztalataik és kialakult szakmai véleményük alapján megírják egy összefoglaló publikációt, még ha nagyon pontosan, precízen és nyitott gondolkodással teszik is ezt, akkor sem

biztos, hogy egyértelműsítik, milyen alapon szelektálták, bírálták és integrálták a beválogatott tanulmányokat. Ily módon az olvasó nem tudja biztonsággal megállapítani, hogy a szerzők előzetes véleménye az adott témáról, vagy a publikációk beválogatásának módszere torzítja-e a tanulmány következtetéseit.

Ezen a fontos tényen kívül is számolnunk kell még néhány lehetséges torzítást okozó tényezővel, amelyek ismerete elengedhetetlen a szakirodalom eredményeinek korrekt értékeléséhez. Nyelvi torzítást eredményezhet az a tény, hogy a cikkek nagy része nem az anyanyelvünkön íródik [1]. A fordításból adódó eltéréseken kívül ezekben az esetekben az is kétséges, hogy a tőlünk esetleg távoli országokban talált eredmények átültethetőek-e teljes egészében a saját környezetünkbe. További torzítások jelentkezhetnek a tudományos eredmények szakirodalomban történő publikációjával kapcsolatban. Az egyik ilyen a kimeneteli mutató hatása, hiszen a rangos folyóiratokban szívesebben látják a korszerű diagnosztikai vizsgálatokkal dokumentált változásokat bemutató publikációkat, szemben a hétköznapi mutatók alakulását vizsgáló tanulmányokkal [1]. Másik, ugyancsak a folyóiratokban való közzétételt korlátozó tényező a kutatások esetleges negatív eredménye, ugyanis a szerkesztők sokkal szívesebben és gyorsabban publikálnak pozitív eredményű kutatásokat, mint negatívakat [2]. Szintén a szakirodalomban történő megjelenést befolyásolja, hogy egy adott vizsgálat elsőként mér egy paramétert vagy ismételt felmérésről van szó, hiszen az első megfigyelések mindig nagyobb érdeklődésre tartanak számot, mint a reprodukált kutatás. Az eredmények publikálását befolyásolhatja azok társadalmi megítélése is, hiszen széles körben elfogadott normáknak ellentmondó kutatási eredményeket nem szívesen tesznek közzé a neves folyóiratok szerkesztői. Az elhúzódó, több év alatt zajló vizsgálatokat torzíthatja a közben eltelt idő is, részben a kutatást végző személyzet cserélődése, részben a társadalmi környezetben és az egészségügyben bekövetkezett változások miatt [3]. Az említetteken kívül még számos egyéb torzítást okozó tényezőt ismerünk (szelekciós torzítás, befolyásoló tényezők torzítása, lemorzsolódás torzítása, mérési torzítás, jelentéstorzítás stb.).

Egészen az 1980-as évekig észrevétlenül maradtak a narratív tanulmányok ezen hiányosságai. Ezt követően kezdtek megjelenni olyan publikációk, amelyek rávilágítottak az egyes összefoglaló áttekintésekben rejlő hibákra [4]. Sokszor apró, de fontos eredmények hiányoztak, gyakran fordult elő, hogy különböző szerzők azonos kutatási alapokon teljesen más következtetést vontak le, gyakran inkább érződött a tanulmányokon a szerzők kutatási területe, mint az alapvető bizonyítékok megléte.

A tradicionális tanulmányok elégtelenségét és a szigorú módszeres megközelítés szükségességét hangsúlyozta 1992-ben két, fordulópontot jelentő írás megjelenése. Ezekben a tanulmányokban *Elliot Antman és munkatársai*, illetve *Joseph Lau és munkatársai* elsöprő erejű felfedezésről számoltak be az akut myocardialis infarctus

thrombolyticus terápiájával kapcsolatban [5, 6]. Az egyikben a szerzők rámutattak, hogy bár minden szükséges tudás a birtokunkban volt a vérrögoldó kezelések hatásosságát illetően, a tradicionális tanulmányok hiányosságai miatt mégsem tudtuk azt nyilvánvalóvá tenni és alkalmazni. A már létező randomizált kontrollált tanulmányok matematikai módszerrel történő összegzése (metaanalízise) tette egyértelművé a thrombolysis hatásosságát. A metaanalízis időben történő elvégzése esetén már 13 éve ismert lehetett volna, hogy a thrombolysis szignifikánsan csökkenti a mortalitást akut myocardialis infarctus esetén, amikor a szakértőknek több mint fele nem szerepeltette ezeket a szereket a terápiás ajánlásokban. Az első, a mortalitás csökkenését egyértelműen bizonyító metaanalízis széles körben olvasott folyóiratban történő megjelenésétől is 6 év telt el addig, amíg a szakértők többsége ajánlotta a módszer rutinszerű alkalmazását. Ennek oka részben az volt, hogy a hagyományos narratív tanulmányok összegző módszere nem volt alkalmas kumulatív módon szintetizálni a már meglevő tudást, részben pedig az, hogy a gyakorló orvosok nem ismerték a metaanalízis gyakorlati jelentőségét.

A rendszerezett áttekintő közlemények előnyei

Ilyen és ehhez hasonló tanulmányok készítése kapcsán vált nyilvánvalóvá, hogy ha előre meghatározott módszertan szerint a szakirodalomban fellelhető összes cikket elemezzük nem szelektív módon egy adott kutatási témával kapcsolatban, az szélesebb körű betekintést enged a megoldandó problémába. Így jelent meg a szisztematikus irodalmi áttekintés műfaja, amit ha kellő alaposággal hoznak létre, tisztább kép rajzolódik ki előttünk az adott témával kapcsolatban, érthető és használható információkhoz jutunk, amelyeket kamatoztathatunk a döntéshozatalban.

A szisztematikus irodalmi áttekintések tehát olyan transzparens, tudományos módszertannal készülő magas szintű átfogó tanulmányok, amelyek egy adott egészségügyi problémával kapcsolatban összegyűjtik és elemzik az összes létező kutatási eredményt, majd ezek jól meghatározott lépéseken keresztül történő értékelésével próbálnak választ adni az egészségügyi ellátással kapcsolatos fontos szakmai kérdésekre [7]. Céljuk az, hogy határozott, pontos, szisztematikus módszerek alkalmazásával minimálisra csökkentsék az elfogultságból adódó hibákat. Olyan egyértelmű protokollok alapján, lelkiismeretesen, az összes bizonyítékot figyelembe véve készülnek, amelyek segítségével bármikor reprodukálhatók. Abban a legfőbb tulajdonságukban különböznek az elbeszélő összefoglalóktól, hogy az adatforrások azonosítására szolgáló módszerek pontos leírását is tartalmazzák [8]. Ennek köszönhetően az irodalomkeresés is megismételhető, és az esetleges hiányosságok feltárása jogosan ad lehetőséget az olvasónak a levont következtetések megkérdőjelezésére.

A rendszerezett áttekintő közleményeken belül külön említendők a metaanalízisek, amelyek több tanulmány kritikusan áttekintett adatainak matematikai-statisztikai módszerekkel történő egyesítéséből új, számszerű adatokat hoznak létre [9]. A beválogatott közlemények ugyan eltérhetnek egymástól, de a megfelelő statisztikai módszerekkel a többféle eredmény összegezzhető, a hatás standardizálható [8]. Bár ezeknek a tanulmányoknak a száma ma még nem túl nagy, várhatóan a jövőben egyre több ilyen jellegű közlemény jelenik majd meg.

A jó minőségű szisztematikus irodalmi áttekintés:

- igyekszik felkutatni az összes publikált és nem publikált evidenciát;
- megválogatja a benne fellelhető tanulmányokat (nem azok eredménye, hanem módszertani megfelelősége és a vizsgált kimeneteli mutató alapján, így próbálva csökkenteni az elfogultságból adódó hibákat);
- minden tanulmánynak ellenőrzi a minőségét;
- elfogulatlan módon veti össze a különböző kutatási eredményeket;
- kiegyensúlyozott, tárgyilagos módon tárja elénk az eredményeket, alaposan megfontolva a tényekben rejlő esetleges hiányosságokat;
- készítésének minden lépése az előre meghatározott protokollnak megfelelően történik, amely protokoll maga is szakértői értékelés alá kerül még a kutatás megkezdése előtt [8, 10].

Sok magas színvonalú szisztematikus irodalmi áttekintés érhető el folyóiratokban, adatbázisokban és egyéb elektronikus forrásokon keresztül. Ezek vizsgálhatnak mennyiségi vagy minőségi adatokat, a vegyes módszerű szisztematikus irodalmi áttekintések pedig két- vagy többtípusú evidenciát elemeznek egy tanulmányon belül. A Cochrane Collaboration, a NHS Centre for Reviews and Dissemination és más szervezetek gyors hozzáférést biztosítanak a náluk fellelhető, rendszeresen frissített összefoglalókhöz (*1. táblázat*).

Az egészségügyön belül az ilyen közlemények létrehozásának fő célja általában különböző beavatkozások és gyógyszerek klinikai hatásosságának és költséghatékonyságának bizonyítása. Mindemellett sok esetben az is elvárt, hogy a tanulmány megállapítsa az adott beavatko-

1. táblázat | Hasznos elektronikus felületek a szisztematikus irodalmi áttekintésekkel kapcsolatban

The Cochrane Library www.cochrane.org

The Joanna Briggs Institute www.joannabriggs.edu.au/pubs/systematic_reviews.php

The Campbell Collaboration www.campbellcollaboration.org

The Centre for Evidence-Based Medicine www.cebm.net

The NHS Centre for Reviews and Dissemination www.york.ac.uk/inst/crd

Bandolier www.medicine.ox.ac.uk/bandolier

PubMed Clinical Queries: Find Systematic Reviews www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinical.shtml

zás megvalósíthatóságát, hogy etikailag, kulturálisan az adott környezetben elfogadható-e. Egyre inkább fontossá válnak a rendszerezett áttekintő tanulmányok azon szerzők számára is, akik komoly anyagi támogatást szeretnének biztosítani az egészségügyi kutatásaik finanszírozásához [10]. A jelenlegi tapasztalatok alapján a megfelelő alapossággal készült szisztematikus irodalmi áttekintések komoly befolyással bírnak a szakmai irányelvek kialakítására, és jelentős véleményformáló hatásuk van az egészségügyben dolgozó szakemberek és az egészségpolitikusok, de sok esetben még a laikusok körében is. Az áttekintő tanulmányok fontosságát leginkább akkor érezzük, amikor bizonyos lényegi kérdések tekintetében ellentmondó közlemények születnek, esetleg jelentős a bizonytalanság egy adott témával kapcsolatban.

Sokak számára emlékezetes lehet az az 1998-as tanulmány, amelyben egy 12 betegen végzett vizsgálat után kétségbe vonták az MMR (kanyaró-mumpsz-rubeola) oltás biztonságosságát, felvetve annak lehetőségét, hogy a vakcinának köze lehet bizonyos betegségek kialakulásához, mint például a Crohn-betegség és az autizmus. A *Wakefield és munkatársai* által írt közleményt azóta a szerzők nagy része visszavonta annak hiányosságai miatt, de ezt megelőzően világszerte elterjedt az oltás veszélyességének lehetősége, ami miatt az MMR-oltás felvétele jelentősen csökkent [11, 12]. Később egy, *Demicheli és munkatársai* által készített, a Cochrane adatbázisban is szereplő szisztematikus irodalmi áttekintés bebizonyította, hogy az MMR-oltás nincs összefüggésben a Crohn-betegséggel, sem az autizmussal, sem egyéb problémákkal [13]. Ebben az esetben egy rendszerezett áttekintő közlemény segített tisztázni egy létfontosságú kérdést mind a közvélemény, mind az egészségügyi szakemberek felé, bár nem volt egyszerű feladat.

A rendszerezett áttekintő tanulmányok készítésénél alkalmazott szigorú szabályozásnak köszönhetően mára kialakult egy hivatalos formája ezen közleményeknek. Ideális esetben a teljes eljárás egy szakértők által lektorált protokoll alapján folyik, amelynek célja, hogy segítsen kiküszöbölni a fent említett torzító hatásokat, és megkönnyítse a publikált tanulmány értékelését azáltal, hogy a vizsgálat minden pontját reprodukálhatóvá teszi [8].

Egy szisztematikus irodalmi áttekintés elkészítésének lépéseit az alábbiakban részletezzük [10, 14].

Protokoll készítése

A lektorált protokoll elkészítése a rendszerezett áttekintő közlemények elengedhetetlen első lépése. Tartalmaznia kell a tanulmány elkészítésének célját, szükségességének indoklását, a részletes módszertant, a kutatásban részt vevő személyeket és a határidőket. Pontosan meg kell határozni az egészségüggyel kapcsolatos kérdést (strukturált kérdésfeltevés), egyértelműen ismertetni kell a kutatás célját, a vizsgálandó betegcsoportok paramétereit. Részletesen le kell írni a beválogatás kritériumait, a

betegek tüneteit, az esetleges kísérő betegségeket, az érdeklődésre számot tartó beavatkozásokat, az alkalmazott terápiákat, a vizsgált kimeneteli mutatókat. Szigorúan ezen előre megadott kritériumokhoz ragaszkodva kell kiválasztani a tanulmányokat, amelyek az áttekintő beszámoló alapját képezik, mert kizárólag ily módon biztosítható a vizsgálat reprodukálhatósága. A fent felsorolt tényezők közül különösen fontos a kimeneteli mutató pontos meghatározása, hiszen az eredmények statisztikai összegzése csak akkor ad értékelhető eredményt, ha ugyanazt a paramétert vizsgálták. Ez a protokoll később iránymutatót nyújt a kutatást végzők számára, hasznos a torzítások kiküszöbölésében és információkat szolgáltat a szakemberek, kutatók és akár a betegek számára is. Amennyiben a munkafolyamat során szükségessé válik, megfelelő módon dokumentálva a protokoll módosítható, de az attól való eltérést szisztematikus irodalmi áttekintések esetében lehetőség szerint kerülni kell. Helyesebb befejezni a kutatást az eredeti protokoll alapján, és egy következő tanulmányban dolgozni a módosított adatokkal.

Az irodalmi adatok felkutatása, a megfelelő tanulmányok kiszűrése

A publikált és nem publikált szakirodalom gondos áttekintésére van szükség, elfogulatlan vélemény alkotásához fel kell kutatni az összes létező irodalmi adatot. Ez azt jelenti, hogy át kell tekinteni a közismert, többnyire angol nyelvű elektronikus adatbázisokon kívül a nem angol nyelvű tanulmányokat, emellett azonban nagyon fontos a „szürke irodalom” (a nem hivatalosan közzétett információk, mint például intézményi jelentések, munkadokumentumok, konferenciakiadványok vagy egyéb olyan írásos anyagok, amelyek rendszerint nem igényelnek szerkesztői ellenőrzést vagy lektorálást) felkutatása is, ami speciális keresési módszereket, adatbázisokat vagy weboldalakokat igényel. Alapvető elvárás az irodalomkeresés módszerével szemben, hogy a szerzők a legismertebbnek számító Medline és Cochrane adatbázisokon túl is több elektronikus adatbázisban elvégezzék a keresést (például Embase, CINAHL, SCOPUS, Springerlink). A releváns közlemények irodalomjegyzékének áttekintése is rendszerint része az átfogó irodalomkeresésnek. Szakértők véleményét kell kérni azzal kapcsolatban, hogy hol találhatóak meg a megfelelő adatok, és a témában leginkább jártas szerzőkkel is érdemes felvenni a kapcsolatot a kutatás előmozdítása céljából. Egyes kiválasztott folyóiratok áttekintése, illetve bizonyos teljes szöveges dokumentumok papíralapú felkutatása is szükséges lehet. A tanulmánynak tartalmaznia kell az irodalomkeresés módszereinek pontos leírását, az elektronikus adatbázisok használatánál meg kell adni a kereső kifejezéseket annak érdekében, hogy az irodalomkeresés is megismételhető legyen.

A tanulmányok kritikus értékelése

Az összes lehetséges irodalmi adat áttekintése után két, egymástól és a szerzőktől független szakértő értékeli a fellelt közleményeket:

- Külső validitás: Minden tanulmány esetében fel kell mérni, hogy megfelel-e az előre meghatározott kiindulási kritériumoknak (a vizsgálat a megfelelő betegcsoporton történt-e, megfelelő-e a kimeneteli mutatója, a protokollban megfogalmazott kérdésre keresi-e a választ, az eredmények alkalmazhatóak-e az adott betegcsoporton stb.).
- Belső validitás: A teljes szöveges cikkek szelekciója után a rostán fennmaradt tanulmányok esetében ellenőrizni kell azok módszertani minőségét. A vizsgálat tervezését, kivitelezését, az eredmények feldolgozási módját, illetve azok megbízhatóságát és a gyakorlatban történő alkalmazhatóságát is értékelni kell. Nagyon fontos, hogy az elvégzett beavatkozások olyan pontosan és részletesen legyenek dokumentálva, hogy az reprodukálható legyen egy másik vizsgálócsoport által. A nem megfelelő minőségű munkák kiesnek, de röviden összefoglalják őket az áttekintő tanulmányban, a kizárás okát is jelezve.
- A fennmaradó vizsgálatokban szereplő adatok, eredmények végül egy eredetiségvizsgálaton esnek át, amelynek során az ismételt közlések kizárásra kerülnek. Ezt követően már elkészülhet az áttekintés alapjául szolgáló irodalmi adatok listája.

Az eredmények összegzése, következtetések levonása

Az egyes vizsgálatok eredményeit összegezve meg kell állapítani az adott beavatkozás vagy tevékenység klinikai hatásosságát, kivitelezhetőségét, alkalmazhatóságát. Az eredmények ezen összevetését nevezzük evidenciaszintézisnek. Az evidenciaszintézis típusát az áttekintés adatainak megfelelően választják meg. Például, ha egy adott irodalmi áttekintés nem számszerűsített (kvalitatív) adatokat vizsgál, metaszintézis módszerével összegzik a korábbi kutatási eredményeket. Ezekben az esetekben nincs számszerűsített eredmény, szöveges összegzés történik. Ha homogén mennyiségi adatokat kell összehasonlítani, akkor azok eredményeit a metaanalízis módszerével összegzik. A matematikai módszernek köszönhetően a hatás ilyen módon számszerűsíthető. Ha az elemzett tanulmányokban nem kizárólag kvantitatív vagy kvalitatív adatok szerepelnek, akkor elbeszélő összefoglalást célszerű készíteni.

Ezen a ponton érdemes hangsúlyozni az eredmények klinikai jelentőségét, illetve megállapítani, hogy azok mennyire általánosíthatók. Nem szabad elfelejtenünk, hogy az eredményeket befolyásolja a beválogatott tanulmányok minősége és heterogenitása, az esetleges torzítások hatása, valamint az eredmények alkalmazhatósága. A véleményformálás és a mérlegelés szubjektív hatása

nem kerülhető el még a rendszerezett irodalmi áttekintések szigorúsága mellett sem, de a hatásuk csökkenthető és egyértelművé tehető.

Az eredmények összefüggésükben történő elhelyezése, gyakorlati alkalmazása

Mindezek után az elfogulatlanul válogatott tanulmányok ezen halmazában talált eredmények összefoglalása teszi lehetővé, hogy összefüggésében is láthassuk a problémát. A lényeges információk rövid ismertetése mellett ezen a ponton ki kell térni a bizonyítékok minőségére, az esetleges ellentmondások megemlítésére és lehetőség szerint azok feloldására. Javaslatokat lehet megfogalmazni a mindennapi gyakorlat és a jövőbeli klinikai kutatások számára. Még itt sem ér azonban véget a szisztematikus áttekintő közlemények készítése, hiszen a Cochrane review-k szerzői kötelezettséget vállalnak arra, hogy a publikáció után még évekig monitorozzák az új közleményeket az adott témakörben, és ha jelentős új publikáció jelenik meg, ami megváltoztathatja a konklúziót, akkor a rendszerezett irodalmi áttekintést megismétlik.

A felhasználók bevonása a szisztematikus irodalmi áttekintés készítésébe hozzájárul a tanulmányok minőségének javulásához. Ez a primer kutatásoknál is megkövetelt előfeltétel egyre inkább elvárt a rendszerezett áttekintő közlemények készítése esetében is. Az ajánlások szerint a tanulmány szükségességének és hatásterületének meghatározásától az eredmények értékeléséig a rendszerezett irodalmi áttekintés készítésének minden szakaszában javasolt a felhasználók részvétele oly módon, hogy előre meghatározzák, melyik fázisban pontosan mit várnak tőlük [15].

A szisztematikus irodalmi áttekintések műfaja nagyon gyorsan fejlődik. Új irányvonalként megjelentek a gyors bizonyítékértékelések (rapid evidence assessments – REA), amelyek rövid idő alatt elkészülő összefoglalói a már ismert tényeknek egy adott témával vagy beavatkozással kapcsolatban [16]. Létrejöttük annak köszönhető, hogy az egészségpolitikusok, klinikusok és betegek egyre kevésbé tudnak éveket várni egy-egy rendszerezett irodalmi összefoglaló eredményére. A szisztematikus áttekintés minden módszerét alkalmazzák az irodalmi adatok kutatásánál és értékelésénél, de a keresés szélessége és egyéb tényezők limitáltak lehetnek. Ezen összefoglalók készítéséhez is létezik ajánlás, amelynek lényege, hogy egy gyors összefoglaló 3 hét–6 hónap alatt készüljön el, történjen meg egy gyors, de ennek megfelelően behatárolt áttekintése az adott témában fellelhető kutatásoknak, majd a tanulmányok által szolgáltatott bizonyítékok összefoglalásával adjanak választ az eredetileg feltett kérdésre. Ez a módszer nagyon hasznos egészségpolitikai kérdések megválaszolásában, továbbá azokban az esetekben, amikor nagy a bizonytalanság egy irányelv vagy ellátás körül, illetve amikor egy protokollt hónapokon belül kell kidolgozni, és annak készítői és a kutatók ezen időn belül a legjobb evidenciák alapján

akarnak döntést hozni. A gyorsaság mellett sem maradhat el a szakértőkkel történő konzultáció, a módszerek pontos leírása, az átláthatóság, megismételhetőség biztosítása és a hibák minimalizálása [17]. A műfaj alkalmazásával amellet, hogy rövid idő alatt kapunk választ a kérdésre, a rendszerezett áttekintés követelményrendszerének alkalmazása miatt a közlemény átlátható, szigorú és megismételhető. Lehetővé teszi, hogy a felhalmozott bizonyítékok idővel tovább fejlődjenek, alapját képezheti egy később készítendő szisztematikus irodalmi áttekintésnek. Hátránya, hogy a gyorsaság növeli a hibalehetőségeket, főleg a nyelvi, publikációs és szelekciós torzítások fordulhatnak elő. A hibák felismerése fontos, az ezekkel kapcsolatos döntések jelentős hatással lehetnek a REA megbízhatóságára. A rendelkezésre álló idő rövidsége miatt részben nincs idő a teljes elérhető irodalom áttanulmányozására, részben pedig beválogatásra kerülhetnek nem meggyőző eredményű tanulmányok. Mindezek miatt esetleg olyan következtetéseket vonhat le a szerző, amelyek nincsenek megfelelő bizonyítékkal alátámasztva.

Összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a helyesen elkészített szisztematikus irodalmi áttekintések a bizonyítékok hierarchiájának csúcán foglalnak helyet (2. táblázat), segítik a tényeken alapuló gyakorlatot azzal, hogy a klinikai hatékonyságot értékelik, mintegy visszajelzést adva az egyes terápiás lehetőségek, beavatkozások hatékonyságáról [18]. A fent leírt protokoll minden pontját szem előtt tartva készült tudományos munkák magas szintű klinikai bizonyítékként szerepelhetnek bizonyos beavatkozások vagy terápiás lehetőségek használhatóságának, eredményességének megítélésére.

2. táblázat | Evidenciaszintek

| | |
|----|--|
| 1a | Jó minőségű randomizált kontrollált tanulmányok szisztematikus irodalmi áttekintései, magas színvonalú metaanalízisek, alacsony hibalehetőséggel bíró randomizált kontrollált tanulmányok. |
| 1b | Önálló randomizált kontrollált tanulmányok, jó minőségű metaanalízisek, alacsony szisztematikus hibalehetőségekkel, prospektív kohorszvizsgálatok megfelelő utánkövetéssel. |
| 1c | Kis esetszámú, nagyobb szisztematikus hibalehetőséggel bíró rendszerezett áttekintések, metaanalízisek, „Mindegyik vagy egyik sem” tanulmányok (All- or none studies). |
| 2a | Jó minőségű kohorsz- és eset-kontroll vizsgálatok, illetve azok szisztematikus irodalmi áttekintései. |
| 2b | Önálló, retrospektív kohorszvizsgálatok (idetartoznak a gyenge minőségű randomizált kontrollált tanulmányok; pl. <80% utánkövetés). |
| 2c | Kohorszvizsgálatok, „outcomes” research; ecological studies. |
| 3a | Eset-kontroll vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintései. |
| 3b | Önálló eset-kontroll vizsgálatok, nem kontrollált vizsgálatok. |
| 4 | Esetsorozatok, esetleírások, gyenge minőségű kohorsz- és eset-kontroll vizsgálatok. |
| 5 | Kritikai értékelés nélküli szakértői vélemények, bizottsági állásfoglalások. |

A szisztematikus irodalmi áttekintések kritikus értékelése

Az eredményeket azonban még a rendszerezett irodalmi áttekintések esetében is hiba ellenőrzés nélkül elfogadni. Ezen szigorúan szabályozott módon elkészült tudományos munkák esetében is merülhetnek fel problémák, mint minden kutatást, ezeket is lehet rosszul kivitelezni. Nem minden szisztematikus irodalmi áttekintés szigorú és elfogulatlan, nem mindig készülnek kellő figyelemmel, ezért az eredmények néha félrevezetőek lehetnek. Egyes esetekben a rendszerezett áttekintő közlemények eredményei nem egyeznek meg a jelentős, jó minőségű önálló tanulmányokéival. Ilyenkor az áttekintő értékelések megállapításait össze kell vetni az esetlegesen ellentmondó tényeket tartalmazó egyéb forrásokkal. Ideális esetben azonban maga a szakirodalmi áttekintés ad választ arra a kérdésre, hogy mi az oka az eltérő eredményeknek. Amennyiben mégsem, a műfaj szigorú szabályozásának és a reprodukálhatóságnak köszönhetően az olvasónak módjában áll a beszámoló minőségét ellenőrizni, elkülöníteni a jó és rossz minőségű munkákat. Az eredmények mellett fontos, hogy az adott publikáció kellő körültekintéssel, minden lehetséges szakirodalmi adatot megvizsgálva készült-e, felmerülnek-e torzítást okozó tényezők, illetve hogy a tanulmányban megfogalmazott ajánlások felhasználhatóak-e a klinikai gyakorlatban.

Szisztematikus irodalmi áttekintést készíteni messze nem könnyű. Már a kezdetektől nagyfokú tudományos figyelmet igényel, aprólékos és fárasztós kutatást, koncentrált figyelmet a módszertani részletekre és elemzésekre ahhoz, hogy valóban rendszerezett áttekintő közlemény készüljön. A rossz minőségű szisztematikus áttekintés félrevezet a megbízhatóság látszatát keltve, ami rosszabb, mintha nem létezne ilyen összefoglaló. Ezt felismerve jött létre 1999-ben a QUOROM ajánlás (Quality Of Reporting Of Meta-analysis) [19], amelynek közzététele óta rendelkezésre állnak koncepciók, módszertani és gyakorlati irányelvek, amelyek segítik a rendszerezett közlemények és metaanalízisek szerzőit. Mivel később mindezek ellenére is azt találták, hogy a szisztematikus áttekintő közlemények minősége még mindig messze alatta marad az elvárhatónak [20, 21], szükségessé vált a QUOROM kiterjesztése és korszerűsítése. Ezzel a céllal hozta létre egy tapasztalt szerzőkből álló nemzetközi csoport a PRISMA ajánlást (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), ami tulajdonképpen a QUOROM továbbfejlesztett változata az egészségügyi beavatkozások értékelésével kapcsolatos áttekintő közlemények és metaanalízisek megalkotásához. A dokumentum tartalmaz egy 27 pontból álló ellenőrző listát és egy négyfázisú folyamatábrát, amelynek elemei szükségesek egy transzparens rendszerezett irodalmi áttekintés készítéséhez [8] (3. táblázat, 1. ábra).

3. táblázat | *Liberati és munkatársai* [8] által kidolgozott kritériumrendszer a szisztematikus irodalmi áttekintések minőségének értékelésére

| PRISMA ellenőrző lista – 2009 | |
|--|---|
| CÍM | 1. Azonosítsa a cím alapján a tanulmány típusát: szisztematikus irodalmi áttekintés, metaanalízis vagy mindkettő |
| ABSZTRAKT | |
| Strukturált összefoglaló | 2. Biztosítsa a kutatás strukturált összefoglalását, lehetőség szerint tartalmazza a háttér-információkat, célokat, az adatkeresés leírását, a tanulmányok beválogatási-megfelelőségi kritériumait, résztvevőket, beavatkozásokat, az értékelés és összevetés módszereit, az eredményeket, a korlátokat, a következtetéseket, a legfontosabb megállapítások következményeit és az áttekintő közlemény regisztrációs számát. |
| BEVEZETÉS | |
| Tanulmány elkészítésének célja | 3. Indokolja a tanulmány elkészítésének értelmét az ismert tények tükrében! |
| Tények | 4. Nyilatkozzon egyértelműen arról, hogy a vizsgálat céljaként megfogalmazott kérdések világosak-e a résztvevőkkel, a beavatkozásokkal, az összehasonlításokkal, a vizsgálati végpontokkal és a vizsgálat felépítésével kapcsolatban! |
| MÓDSZEREK | |
| Protokoll, regisztráció | 5. Tüntesse fel, hogy készült-e vizsgálati jegyzőkönyv, ha igen, az hol érhető el (például internetoldalon), és amennyiben lehetséges, a regisztrációs információkat, a regisztrációs számot is rögzítse! |
| Alkalmassági kritériumok | 6. Határozza meg a tanulmány fő jellegzetességeit a beválogatás kritériumai szempontjából (résztvevők, beavatkozások, összehasonlítások, eredmények, felépítés, az utánkövetés hossza) és a lekérdelés kritériumait (mely években kerestek, milyen nyelven), amelyeket alkalmassági kritériumként kezelhetünk. |
| Források | 7. Jelöljön meg minden lehetséges adatforrást (adatbázisokat az utolsó keresés dátumával, tanulmányok szerzőit további tanulmányok azonosítása céljából)! |
| Keresési stratégia | 8. Mutasson be egy teljes elektronikus keresési stratégiát legalább egy adatbázisban a használt kereső kifejezések és korlátozások megadásával, hogy a keresés megismételhető legyen! |
| Tanulmányok válogatása | 9. Írja le világosan a tanulmányok kiválogatásának folyamatát (szűrés, megfelelés) mind a szisztematikus irodalmi áttekintés, mind a metaanalízis esetében! |
| Adatkinyerés folyamata | 10. Írja le a tanulmányokból történő adatgyűjtés módszerét (például tesztelt formanyomtatvány, független adatkinyerés, duplikációk) és az adatok vizsgálatot végzőktől történő megszerzésének és megerősítésének folyamatát! |
| Adattételek | 11. Sorolja fel és definiálja az összes változót a vizsgált adatokkal kapcsolatban (PICOS, finanszírozási források), valamint az összes alkalmazott feltételezést és egyszerűsítést! |
| Torzítások kockázata az egyes tanulmányokban | 12. Írja le, milyen módszereket alkalmaztak az egyes tanulmányok esetében a torzításból adódó hibák becslésére (beleértve annak pontosítását, hogy a hiba a tanulmány kivitelezésekor vagy az eredmények interpretálása során következett be)! Ismertessék, hogy az adatok szintézise során hogyan kezelték a beazonosított torzításokat! |
| Az eredmények kifejezésére használt változók | 13. Jelölje meg az összegzéshez használt mutatót (például a relatív kockázat, az átlagok és a relatív kockázatsökkenés használatos)! |
| Eredmények összegzése | 14. Írja le az adatkezelés és az adatok összevetésének módszereit, metaanalízisek esetében a konzisztencia paramétereit (például I ²) minden egyes analízisre vonatkozóan! |
| Az egyes tanulmányokon túlmutató hibák kockázata | 15. Részletezze, hogyan vizsgálta azoknak a torzításoknak a lehetőségét, amik befolyásolhatták a kumulatív eredményt (például publikációs torzítás, eredmények szelektált közzétevése tanulmányon belül stb.)! |
| További elemzések | 16. További elemzések módszereinek leírása (például érzékenységi vizsgálatok vagy alcsoportvizsgálatok, metaregresszió), jelezve, melyek voltak előre meghatározva. |
| EREDMÉNYEK | |
| Tanulmányok kiválasztása | 17. Meg kell adni az áttekintett tanulmányok számát, a megfelelően talált és beválogatott eseteket, illetve a kizárt tanulmányokat is, pontosan meghatározva a kizárás okát, bármelyik stádiumban is történt, lehetőség szerint folyamatábrával. |
| Tanulmányok jellemzői | 18. Minden tanulmánynál tüntesse fel azokat a jellemzőket, amelyek alapján az összefoglalóba beválogatták (tanulmány nagysága, utánkövetési időszak, PICOS), jelölje meg pontosan a citációs paramétereket! |
| Torzítások kockázata a tanulmányokon belül | 19. Mutassa be az egyes tanulmányok esetében a torzításra utaló kockázati tényezőket, és amennyiben lehetséges, az eredmény szintjén jelentkező torzítást! |
| Az egyes tanulmányok eredményei | 20. Minden figyelembe vett kimeneti mutatóhoz (előnyök vagy hátrányok) mutassa be a) az egyszerű összefoglaló adatokat minden beavatkozási csoportra vonatkozóan; b) becsült hatást és a konfidenciaintervallumokat, lehetőség szerint grafikus formában (forest plot). |

(3. táblázat folyt.)

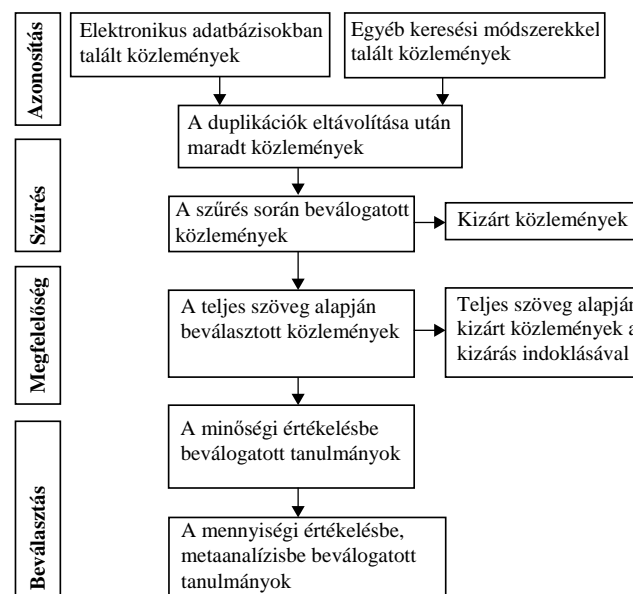
| PRISMA ellenőrző lista – 2009 | |
|--|---|
| Eredmények összegzése | 21. Minden elkészített metaanalízist mutasson be a konfidenciaintervallumokkal és a konzisztenciára vonatkozó paraméterekkel! |
| Az egyes tanulmányokon túlmutató hibák kockázata | 22. Részletezze az egyes tanulmányokon túlmutató torzításokra vonatkozó vizsgálatának eredményeit (lásd 15-ös pont)! |
| További elemzések | 23. Ha történtek további elemzések, akkor azok eredményeit is be kell mutatni (például érzékenységi vagy alcsoportelemzések, metaregresszió) (lásd 16-os pont). |
| ÖSSZEFOGLALÁS | |
| Tények összefoglalása | 24. Foglalja össze a legfontosabb eredményeket, beleértve a legfontosabb kimeneteli mutatók erősségének meghatározását! Tekintsék át azok jelentőségét a legfontosabb csoportok szemszögéből (egészségügyi szakemberek, egészségpolitikusok, felhasználók)! |
| Korlátok | 25. Fontos elemezni a tanulmány korlátait minden szinten (mind a kimenetel, mind a teljes tanulmány szintjén), beleértve például az azonosított tanulmányok inkomplett elemezhetőségéből adódó torzításokat. |
| Következtetések | 26. Adjon egy általános értelmezést az eredményekre vonatkozóan és vesse össze őket egyéb bizonyítékokkal! Tegyén javaslatot jövőbeli kutatásokra! |
| FINANSZÍROZÁS | |
| Finanszírozás | 27. Meg kell jelölni a finanszírozási forrásokat vagy egyéb támogatásokat (például adatszolgáltatás), a finanszírozók szerepét az áttekintő tanulmányban. |

Amennyiben szisztematikus irodalmi áttekintést szeretnénk készíteni, ezen ellenőrző lista elemei alapján kell lépésről lépésre haladnunk ahhoz, hogy valóban minden részletre kiterjedően, torzításoktól mentesen tudjunk használható információval szolgálni az érintett szakemberek számára. Ugyanez az ellenőrző lista arra is használható, hogy az általunk fellelt rendszerezett áttekintő közlemények minőségét megítéljük, így az általuk szolgáltatott információ értékét felbecsüljük. Az értékelés kapcsán tisztában kell lennünk azzal, hogy bár minden tanulmánynak vannak gyengéi, a hibák jelenléte még nem tesz automatikusan használhatatlanná egy tanulmányt. A hibás tanulmányok is hordozhatnak fontos információkat, ilyen esetekben az olvasónak kell eldöntenie, hogy az észlelt problémák olyan mértékben aláássák-e az eredményeket, ami már nem támasztja alá a következtetéseket. A minőség értékelésében a PRISMA ellenőrző listán kívül egyéb útmutatók is segítséget nyújthatnak, amelyek különböző elektronikus felületeken érhetők el [22, 23, 24].

Következtetések

Jelen közlemény elkészítésének célja az volt, hogy a szisztematikus irodalmi áttekintések módszertanát és jelentőségét szélesebb körben is megismertessük a hazai szakemberekkel. Azért tartjuk ezt a műfajt kiemelkedően fontosnak, mert nap mint nap tapasztaljuk, hogy gyógyítótevékenységünk gyakran nem kellően megalapozott bizonyítékokon nyugszik, a terápiás döntések ugyanazon kórkép esetében a különböző kórházakban sokszor eltérőek. A szisztematikus irodalmi áttekintéseknek éppen ezért óriási jelentősége van, hiszen ezek a közlemények

segítenek abban, hogy a legmegbízhatóbb tudományos bizonyítékok ismeretében megalapozott szakmai döntéseket hozzunk. Reményeink szerint a jövőben egyre több ilyen jellegű tanulmány fog készülni, ami megkönnyíti majd az egészségügyi szakemberek és az egészségpolitikusok mindennapi munkáját. Várhatóan ezen a téren előrelépést fog jelenteni, hogy 2014 októberében a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjában megalakult a Magyar Cochrane Tagozat, amelynek céljai között szerepel a szisztematikus irodalmi áttekintések által képviselt megalapozott információk közzlése mind az egészségügy szereplőivel, mind a lakossággal.



1. ábra | A szisztematikus irodalmi áttekintés folyamatábrája a PRISMA ajánlás alapján

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. V.: Irodalomkutatás, a kézirat megszövegezése. M. G.: A kézirat felülvizsgálata, megszövegezése. A közlemény végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekelségeik.

Irodalom

- [1] *McGauran, N., Wieseler, B., Kreis, J., et al.*: Reporting bias in medical research – a narrative review. *Trials*, 2010, 11, 37.
- [2] *Hopewell, S., Loudon, K., Clarke, M. J., et al.*: Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009, (1), MR000006. doi: 10.1002/14651858.MR000006.pub3.
- [3] *Thornton, A., Lee, P.*: Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J. Clin. Epidemiol.*, 2000, 53(2), 207–216.
- [4] *Mulrow, C. D.*: The medical review article: State of the science. *Ann. Intern. Med.*, 1987, 106(3), 485–488.
- [5] *Antman, E. M., Lau, J. M., Kupelnick, B., et al.*: A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Treatments for myocardial infarction. JAMA*, 1992, 268(2), 240–248.
- [6] *Lau, J., Antman, E. M., Jimenez-Silva, J., et al.*: Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327(4), 248–254.
- [7] *Walsh, D., Downe, S.*: Meta-synthesis method for qualitative research: a literature review. *J. Adv. Nurs.*, 2005, 50(2), 204–211.
- [8] *Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., et al.*: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 2009, 339, b2700.
- [9] *Spector, T. D., Thompson, S. G.*: The potential and limitations of meta-analysis. *J. Epidemiol. Community Health*, 1991, 45(2), 89–92.
- [10] *Pearson, A., Wiechula, R., Court, A., et al.*: The JBI model of evidence based healthcare. *Int. J. Evid. Based Healthc.*, 2005, 3(8), 207–215.
- [11] *Wakefield, A. J., Murch, S. H., Anthony, A., et al.*: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 1998, 351(9103), 637–641.
- [12] *Murch, S. H., Antony, A., Casson, D. H., et al.*: Retraction of an interpretation. *Lancet*, 2004, 363(9411), 750.
- [13] *Demicheli, V., Jefferson, T., Rivetti, A., et al.*: Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005, (4), CD004407.
- [14] *Khan, S. K., Kunz, R., Kleijnen, J., et al.*: Five steps to conducting a systematic review. *J. R. Soc. Med.*, 2003, 96(3), 118–121.
- [15] *Smith, E., Donovan, S., Beresford, P., et al.*: Getting ready for user involvement in a systematic review. *Health Expect.*, 2009, 12(2), 197–208.
- [16] National Collaborating Centre for Methods and Tools. *Methods: Synthesis 1. Rapid reviews: Methods and implications.* [Fact sheet.] Hamilton, O. N.: National Collaborating Centre for Methods and Tools. http://www.nccmt.ca/pubs/Methods_Synthesis1.pdf.
- [17] *Ganann, R., Ciliska, D., Thomas, H.*: Expediting systematic reviews: methods and implications of rapid reviews. *Implement. Sci.*, 2010, 5, 56.
- [18] *Phillips, B., Ball, C., Sackett, D., et al.*: Centre for evidence-based medicine. Levels of evidence. www.cebm.net/index.aspx?o=1025
- [19] *Moher, D., Cook, D. J., Eastwood, S., et al.*: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement. Quality of reporting of meta-analyses. *Lancet*, 1999, 354(9193), 1896–1900.
- [20] *Dixon, E., Hameed, M., Sutherland, F., et al.*: Evaluating meta-analyses in the general surgical literature: a critical appraisal. *Ann. Surg.*, 2005, 241(3), 450–459.
- [21] *Jin, Y. H., Ma, E. T., Gao, W. J., et al.*: Reporting and methodological quality of systematic reviews or meta-analyses in nursing field in China. *Int. J. Nurs. Pract.*, 2014, 20(1), 70–78.
- [22] Public Health Resource Unit [Critical Appraisal Skills Programme (CASP)]. www.cebm.net/index.aspx?o=1157
- [23] University of Oxford [Centre for Evidence-Based Medicine]. www.cebm.net/index.aspx?o=1025
- [24] Centre for evidence-based medicine. Critical appraisal. www.cebm.net/index.aspx?o=1157

(Kamarási Viktória dr.,
Nyíregyháza, Sóstói u. 2–4., 4400
e-mail: kamarasi.viktoria@foh.unideb.hu)



Van, ami nem várhat!

Enzimptótlás azonnal Lactase rágótablettával

térítési díj: 100 db / 2183 Ft*

- ✓ LAKTÓZINTOLERÁNCIÁBAN
- ✓ 100 DB TÉRÍTÉSI DÍJA 2183 FT*
- ✓ 1 RÁGÓTABLETTA 10 g LAKTÓZ (2 dl TEJ) BONTÁSÁHOZ ELEGENDŐ
- ✓ KÖZGYÓGYELLÁTOTTAKNAK RENDELHETŐ
- ✓ HIGIÉNIKUSAN, BLISZTERBEN CSOMAGOLVA

Hatóanyag: 1 db rágótabletta 34,12 mg laktáz (2000 FCCU) tartalmaz. **Javallat:** laktózintolerancia. **Ellenjavallat:** az alkotórészekkel szembeni gyógyszerérzékenység. **Adagolás:** laktóz tartalmú étkezést megelőzően elrögni. Egy rágótablettát 2 dl teljes tejben lévő laktóz (10 g) feldolgozásához elegendő. **Mellékhatás:** obstipáció, túlzékenységű reakció. **Gyógyszerközlés:** Na- és K-ionok jelenléte fokozhatja a laktáz enzim aktivitását, Ca-ionok és nehézfémek in vitro gátolják az enzim aktivitását. **Lactase rágótabletta 100x térítési díj 2183 Ft*** (Fogy. ár: 4851 Ft, támogatás 55%, 2668 Ft). További szakmai információért kérjük, olvasson el az alkalmazási előíratot (ZZ22/04/14/08, 2009. okt. 5.), vagy hívja információs rovatunkat: Stráthmann KG képvisellete Telefon: (36-1) 320-2865, email: info@strathmann.hu - Az információ lezárásának időpontja: 2015. február 15.


STRATHMANN