

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Lékařská biofyzika



Aleš Janda

**Tvorba a hodnocení informačních zdrojů
v medicíně**

Dizertační práce

Praha 2010

Obsah

ÚVOD.....	5
1. MEDICÍNA ZALOŽENÁ NA DŮKAZECH.....	6
VZNIK MEDICÍNY ZALOŽENÉ NA DŮKAZECH (EBM).....	7
EBM INFORMAČNÍ ZDROJE.....	12
EBM SEKUNDÁRNÍ ZDROJE.....	13
KOMPENDIA SESTAVENÉ DLE METODOLOGIE EBM.....	14
PRIMÁRNÍ PUBLIKACE.....	15
VYHLEDÁVACÍ STRATEGIE.....	16
2. TVORBA SYSTEMATICKÉHO PŘEHLEDU A META-ANALÝZY.....	20
ÚVOD DO PROBLEMATIKY.....	21
PLÁNOVÁNÍ SYSTEMATICKÉHO PŘEHLEDU.....	24
ZÍSKÁNÍ PRIMÁRNÍCH STUDIÍ.....	25
<i>Identifikace relevantních studií.....</i>	<i>25</i>
<i>Selekce studií.....</i>	<i>31</i>
ZÍSKÁVÁNÍ ÚDAJŮ Z JEDNOTLIVÝCH STUDIÍ.....	37
STATISTICKÉ METODY POUŽÍVANÉ PŘI META-ANALÝZE.....	39
<i>Parametry popisující velikost účinku používané při kvantitativní syntéze prostřednictvím meta-analýzy.....</i>	<i>39</i>
<i>Popis jednotlivých statistických metod.....</i>	<i>44</i>
<i>Statistické testy heterogenity studií.....</i>	<i>49</i>
<i>Analýza citlivosti.....</i>	<i>51</i>
META-ANALÝZA DAT O PŘEŽITÍ.....	52
<i>Popis jednotlivých metod.....</i>	<i>52</i>
<i>Výtah údajů o přežití nutných k provedení meta-analýzy.....</i>	<i>54</i>
PUBLIKACE VÝSLEDKŮ.....	61
3. VYTVORENÍ SYSTEMATICKÉHO PŘEHLEDU A META-ANALÝZY IMUNOHISTOCHEMICKÝCH PROGNOSTICKÝCH MARKERŮ U INTRAKRANIÁLNÍCH EPENDYOMŮ.....	64
ÚVOD.....	65
METODIKA.....	67
<i>Vyhledávání publikací.....</i>	<i>67</i>
<i>Selekce publikací.....</i>	<i>67</i>
<i>Výtah a zpracování údajů.....</i>	<i>70</i>

<i>Odhad log HR a jeho intervalu spolehlivosti z křivky přežití (příklad)</i>	71
VÝSLEDKY	76
<i>Marker MIB-1</i>	77
<i>Ostatní markery</i>	78
DISKUZE A ZÁVĚR.....	86
4. ZÁVĚR	88
5. PODĚKOVÁNÍ	90
6. SEZNAM PŘÍLOH	103

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby tato závěrečná práce byla archivována v Ústavu vědeckých informací 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a zde používána ke studijním účelům. Za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou přednáškovou nebo publikační aktivitu, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v Digitálním repozitáři Univerzity Karlovy v Praze (<http://repozitar.cuni.cz>). Práce je zpřístupněna pouze v rámci Univerzity Karlovy v Praze.

V Praze, 1.3.2010

Aleš Janda

Úvod

Tvorba a hodnocení informací v medicíně je široký pojem. V rámci svého doktorského studia jsem se zaměřil na kvalitu zdravotnických informací, především z pohledu medicíny založené na důkazech, tzv. evidence-based medicine (EBM). Tento přístup směřuje k použití aktuálně nejkvalitnějších dostupných lékařských dat při léčbě pacientů. EBM metodologii lze rozdělit na dvě základní skupiny: aferentní a eferentní. Aferentní část se zaměřuje na tvorbu informačních zdrojů, kdežto eferentní složka se soustřeďuje na optimální využívání těchto zdrojů a kritickou aplikaci získaných poznatků.

Text dizertační práce pojednává především o aferentní větvi EBM, a to především o vytváření kvalitativní a kvantitativní syntézy znalostí prostřednictvím systematického přehledu a meta-analýzy. Podrobněji je diskutována otázka sestavování přehledů týkajících se prognostických znaků (markerů), což je problematika v české literatuře dosud podrobněji nezpracovaná. Praktickým výstupem uvedeným v dizertační práci je pak popis tvorby systematického přehledu imunohistochemických prognostických markerů u intrakraniálních ependymomů, který byl sestaven a publikován naším výzkumným týmem. Vytvoření systematického přehledu a meta-analýzy je dílčím projektem v rámci aktivit školitelského pracoviště (Ústav lékařské informatiky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy) zaměřené na komplexní hodnocení zdravotnických informačních zdrojů.

V průběhu doktorského studia jsem se věnoval problematice EBM v širším kontextu. Podílel jsem se na popisu aplikace EBM v rámci jednotlivých lékařských oborů (pediatrie, neonatologie, ORL), její popularizaci mezi odbornou veřejností a výuce prostřednictvím distančních elektronických metod. Kromě upravení metodiky a vytvoření výše zmiňovaného systematického přehledu, jsem spolupracoval na tvorbě meta-analýzy efektu thioctidázy použité pro neuropatii u diabetických pacientů a vytvoření léčebných doporučení u pacientů s hlubokou žilní trombózou vycházející z EBM paradigmatu. S problematikou systematických přehledů souvisí také práce mapující publikované randomizované klinické studie v časopisech vydávaných Českou lékařskou společností J.E. Purkyně. Hodnocení zdravotnických informací prezentovaných v síti Internet tvořilo další významnou část mé práce. Podílel jsem se na tvorbě systému Rankmed, zaměřeného na formální evaluaci webových prezentací zdravotnických institucí (nemocnice, fakulty, farmaceutické společnosti) a konstrukci a správě poloautomatické online databáze Citmed, která obsahuje stovky medicínských zdrojů řazených podle definovaných kritérií kvality. V příloze lze nalézt vybrané publikace a citace dokumentující tuto výzkumnou aktivitu.

Klíčová slova: Lékařství založené na důkazech, systematický přehled, meta-analýza, kvalita informací, internet

1. Medicína založená na důkazech

Vědecko-technický rozvoj, který umožnil vznik informační společnosti, přispěl k zásadní změně i v medicíně. Lékařská i laická veřejnost má k dispozici informace o nepřeberném množství terapeutických postupů a do popředí vystupuje problematika výběru toho nejlepšího, v dané situaci optimálního, postupu.

Množství vědeckých prací roste exponenciálně. Každým rokem je například do největší biomedicínské bibliografické databáze Medline přidáno přibližně 300 tisíc nových záznamů (23). Enormní množství publikovaných informací však ještě neznamená, že se vždy jedná o kvalitní poznatky, které si zaslouží aplikaci v praxi. Je třeba pečlivě zvažovat, zda předkládané výsledky bádání mají vůbec praktický význam. Renomé časopisu není automatickou zárukou, že v něm uveřejňované informace jsou pro kliniku užitečné. Uvádí se, že jen 2% literatury přispívá ke změně zavedených postupů (44). Důležitým faktorem jsou také časové možnosti klinika a jeho ochota se vzdělávat. V jedné britské studii se například uvádí, že většina lékařů stráví studiem odborné literatury méně než hodinu týdně (163), což je jistě nedostatečné. Lékaři naopak věnují mnoho času - více než třetinu - zaznamenáváním a syntézou informací (12).

Laická veřejnost je většinou přesvědčena, že lékaři postupují podle vědeckých zásad, na základě vědeckého výzkumu a nejnovějších objevů. Opak je mnohdy pravdou a velké množství postupů je založeno na tradici a lokálních zvycích. Příklady argumentace při obhajobě určitých postupů jsou uvedeny v tabulce 1.1.

- věř mi
- odvolání se na jinou autoritu, experta
- podle mé zkušenosti
- všichni to tak dělají
- doporučený postup
- patofyziologický model

Tabulka 1.1 – Běžné použití důkazu v medicíně (tradičně používané argumenty při prosazování určitých postupů).

Mezi lékaři existují podstatné rozdíly v péči o jednotlivé pacienty. Nejlepším prediktorem lékařova chování rok ukončení školy, a to proto, že se většina lékařů při svém

rozhodování v denní praxi řídí znalostmi, které získali především na lékařské fakultě. S přibývajícím počtem let od ukončení školy se tak zvýrazňuje rozdíl mezi prakticky aplikovanou léčbou a postupy založenými na nejnovějších vědecky doložených faktech.

Další překážkou rychlého využívání klinického výzkumu je fakt, že na stejné téma bývá publikováno více prací s rozdílnými závěry. Jejich posouzení a srovnání je však díky nejednotnosti použitých metodických přístupů obtížné a časově náročné (106). Může se tak stát, že odborná literatura nabízí velké množství kvalitních dat, a přesto jsou v praxi mnohé užitečné postupy opomíjeny a aplikovány jsou zákroky neúčinné či dokonce škodlivé. Příklady “mýtů” uváděných dříve v lékařských učebnicích jsou v tabulce 1.2.

- Suplementace vitamínem B12 u deficitu způsobeném perniciózní anémií musí být vždy parenterální.
- Dlouhodobé krytí oka zlepšuje pohodlí a urychluje hojení u pacientů s korneální abrazií.
- Pacienti s diabetem mají větší riziko, že si nebudou vědomi hypoglykémie, pokud užívají beta-blokátory.
- Beta-blokátory hrají důležitou úlohu při vzniku deprese.
- Podání narkotik pacientům s pravděpodobnou náhlou příhodou břišní může způsobit zamaskování příznaků a stanovení diagnózy je tak ztíženo.

Tabulka 1.2 – Příklady tradovaných mýtů v medicíně, které nebyly potvrzeny klinickým výzkumem (15, 74, 85, 105, 110, 139).

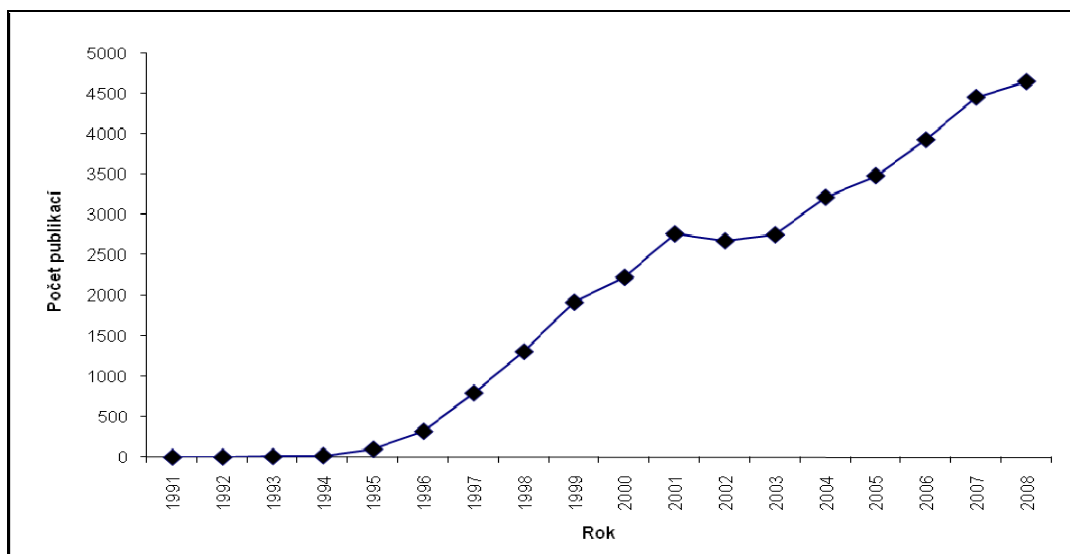
Vznik medicíny založené na důkazech (EBM)

Na absenci adekvátní znalostní báze pro většinu lékařské péče upozornil v 70. letech 20. století britský epidemiolog Archie Cochrane (27). Ukázal, že pouze 10-20% lékařské praxe vychází z vědecky a statisticky podloženého výzkumu (129). Vypracoval metodiku syntézy znalostí o efektivitě léčebných postupů a prosazoval myšlenku publikování snadno dostupných přehledů terapeutických postupů vycházející z výsledku klinických studií. Tato jeho snaha vedla později k založení tzv. Cochrane collaboration (106) (viz příloha 1).

Na konci 80. a na začátku 90. let převedli kanadští vědci na univerzitě v McMaster jeho teoretické postupy z akademické roviny do široce použitelných praktických návodů a zavedli nový termín „Evidence-based medicine“ (EBM), do češtiny volně překládaný jako „medicína

založená na důkazech“ event. „lékařství založené na faktech“, což je termín uváděný v české verzi slovníku lékařských termínů MeSH (62, 166).

Stoupající zájem o tento přístup lze dokumentovat vzrůstajícím počtem článků o EBM (viz graf 1.1).



Graf 1.1 – Publikace týkající se EBM indexované v databázi Medline (1991-2008).
K vyhledávání použít termín "Evidence-Based Medicine"[Mesh].

Základní myšlenkou tohoto nového trendu je požadavek, že při uplatňování jakéhokoli diagnostického či terapeutického postupu musí být zřejmé, že jeho efektivita je vědecky podložena, že tedy existují na jeho podporu objektivní fakta neboli důkazy (evidence). Za základní důkazní materiál jsou považovány výsledky klinických studií.

Existuje několik typů klinických studií, každý má jinou výpovědní hodnotu a představuje důkaz s různou silou, která odráží význam pro klinickou praxi. Kategorie důkazů seřazené podle jejich váhy a z nich vycházející kategorie klinického doporučení jsou uvedeny v tabulce 1.3.

Kategorie klinického doporučení	Klasifikace informace podle síly důkazu	Typ studie
A	I.a	systematický přehled (meta-analýza) randomizovaných kontrolovaných studií
	I.b	jedna kontrolovaná randomizovaná studie s jednoznačným závěrem
B	II.a	systematický přehled kontrolovaných nerandomizovaných kohortových studií
	II.b	jedna kontrolovaná nerandomizovaná kohortová studie
	III.a	systematický přehled studií případů a kontrol
	III. b	jedna studie případů a kontrol
C	IV.	série kazuistik
D	V.	expertní výrok

Tabulka. 1.3 - Klasifikace informace podle síly důkazu (117, 165)

Nejvyšší váhu má z klinických pokusů *kontrolovaná klinická studie s randomizací* (randomized clinical trial – RCT), která porovnává účinek sledovaného léku oproti placebo, nebo nového léku oproti standardní terapii. Přívlastek „kontrolovaná“ označuje vytvoření kontrolní skupiny, která daný lék nedostává. Randomizace je shodná šance nemocných dostat jeden ze dvou typů terapie přidělených náhodně. Ve většině případů jsou studie tzv. zaslepovány, čímž je omezen subjektivní vliv účastníků na výsledky výzkumu. Ve dvojité slepé studii ani lékař ani nemocný neznají zařazení do skupiny. Ve trojitě slepé studii toto zařazení nezná ani pracovník zpracovávající výsledky výzkumu. Ve *zkřížené studii* (cross-over) je jeden nemocný léčen oběma typy terapie, takže sám sobě slouží jako kontrola. V *kohortových studiích* (cohort study) nejsou pacienti randomizováni, je však vytvořena kontrolní skupina. *Studie případů a kontrol* (case-control study) je prováděna na základě údajů z minulosti. Nejdříve jsou identifikováni pacienti s určitou chorobou, nebo příznakem a k nim patříčná kontrolní skupina, bez dané choroby. Z dokumentace je zjištěna expozice pacientů sledovanému agens, eventuálně výskyt určitých příznaků v minulosti, či provedení léčebného zákroku. Následně je zkoumán vztah mezi mírou expozice, případně frekvence výskytu určitého příznaku, či intervence a výsledného zdravotního stavu pacienta, a to jak u experimentální tak u kontrolní skupiny. Randomizace a

zaslepení zde není možné. *Kazuistika* (case report) je popis jednotlivého případu bez vytvoření kontrolní skupiny. Většinou se jedná o vzácné, sporadicky se vyskytující nebo nové diagnózy. Na posledním místě, s nejmenší vahou pro klinickou praxi, je *expertní výrok*, což je tvrzení založené na zkušenosti nebo vycházející z výsledků teoretického výzkumu bez adekvátních důkazů z klinické praxe.

Nejcennějšími důkazy však nejsou samostatné studie, ale jejich kvalitní syntézy, tzv. systematické přehledy (systematic reviews). V nich jsou přehledně zpracovány výsledky několika randomizovaných studií zabývajících se daným problémem pomocí jasně definovaných metod. (117). Snaží se podchytit nejen studie publikované, ale i ty nepublikované, u kterých je vyšší pravděpodobnost negativních výsledků a tím získat co nejobektivnější pohled na



hodnocené téma. Při zpracovávání přehledu bývá používána meta-analýza (meta-analysis), která statisticky souhrnně hodnotí výsledky jednotlivých prací podle jejich váhy dané rozsahem souboru a dalších kritérií věrohodnosti (117). Výsledek meta-analýz bývá reprezentován numerickými údaji a přehledně znázorněn graficky. Podrobněji o systematickém přehledu a meta-analýze pojednává kapitola 2 a 3.

Obrázek. 1.2 - Model rozhodování v EBM (převzato z (65)).

Praxe, která se řídí principy EBM by tedy měla v maximální možné míře využívat výsledky klinického výzkumu, tj. závěry klinických studií a jejich syntézy a snažit se o jejich integraci s vlastní zkušeností lékaře a postoji pacienta (viz obrázek 1.2). EBM představuje nejen nutnost změny uvažování, pracovních postupů a návyků, ale také vznik nových informačních zdrojů (16), které rychlou a přehlednou formou zpřístupňují aktuální klinicky relevantní poznatky.

EBM není “kuchařka”, nejsou to standardy (i když EBM metodika by měla být součástí postupu při vytváření standardů); je to postup jak se dostat k validním informacím, jak je používat, a zpětně hodnotit jejich účinnost. Základní algoritmus používaný v rámci EBM je uveden v tabulce 1.4.

Krok	Komentář
(1) Rozpoznání informační potřeby.	Dle Covella et al. (34) potřebuje lékař dodatečné informace týkající se diagnózy, prognózy, terapie či prevence průměrně pětkrát v případě každého hospitalizovaného pacienta., a dvakrát na každé tři ambulantní pacienty. Málokdy je však vzhledem k časové tísni tato potřeba splněna.
(2) Přesná formulace dotazu.	Předtím než se lékař pustí do vyhledávání potřebné informace, je třeba jasně formulovat dotaz, definovat populaci, které je pacient součástí, zvažovaný zákrok, a ujasnit si jakou formu odpovědi očekáváme.
(3) Hledání relevantní informace, důkazu.	viz text
(4) Zhodnocení nalezené informace.	Byla studie dobře připravena a provedena? Odpovídá na zadanou otázku? Je validní a důvěryhodná? Jaká je síla "důkazu" v ní prezentovaná (síla důkazu - v sestupném pořadí: meta-analýza, randomizovaná kontrolovaná studie, studie bez randomizace, běžné studie z více než jednoho centra, názor autorit a komisi). K tomuto kroku je nezbytná dobrá znalost statistických metod a jejich hodnocení.
(5) Aplikace zjištěné informace v praxi v konkrétní situaci individuálního pacienta.	Je nalezený terapeutický postup vhodný u mého pacienta? Souhlasí pacient s uvedeným postupem atd.?
(6) Zpětné hodnocení použití informace.	Osvědčil se daný postup? Zlepšila se péče o pacienta?

Tabulka 1.4 - Postup při uplatňování EBM (133, 164).

V následujícím přehledu uvádím příklady zdrojů biomedicínských informací, které jsou nutné k provozování „praxe založené na důkazech“. Zaměřuji se především na elektronické zdroje, a to především na ty, které jsou přístupné prostřednictvím sítě internet. Některé z nich jsou distribuovány také na CD-ROM, eventuálně existují i v tištěné podobě. Podrobněji jsou jednotlivé zdroje popsány v příloze 1.

Po seznámení s možnostmi, které popisované zdroje nabízejí se krátce zmíním o algoritmu jejich použití. Zjednodušené schema algoritmu hledání je na obrázku 1.2.

Hodnocení kvality nalezených publikací a postupu při aplikaci získaných informací v praxi se podrobně věnuje například Greenhalgová et al.(59, 61), Göpfertová et al.(58) a Šmerhovský (185).

EBM informační zdroje

Většina „důkazního materiálu“ je rozptýlena v odborných časopisech, což ztěžuje jejich využití. K odstranění tohoto nedostatku vznikly nové informační zdroje, kterým je dáván přívlastek EBM. U informací zde prezentovaných musí být uvedeny kritéria výběru prací, ze kterých tvrzení vychází a síla důkazu, který představují. Vše musí být prezentováno stručně a jasně. Obsah je průběžně upravován tak, aby co možná nejlépe odpovídal poslednímu vývoji vědeckého poznání. Jsou zveřejňovány nové poznatky a stávající jsou revidovány a modifikovány. Informace jsou zde “předzpracovány”, a v instantní podobě připravené k použití. Významně se tak usnadňuje práce klinických pracovníků (16).

EBM zdroje mají různou formu. Setkáváme se s databázemi systematických přehledů, komentovanými výběry z primárních publikací a knihami a kompendii sestavenými podle EBM principů.

Nejvýznamnějším reprezentantem EBM přístupu je již výše zmíněné mezinárodní sdružení Cochrane Collaboration (CC)(106). Jedná se o celosvětovou vědecko-lékařskou síť, založenou v roce 1992, jejíž cílem je pomáhat při rozhodování lékařů tvorbou systematických přehledů týkajících se efektivity a bezpečnosti terapeutických zásahů. Důležitou náplní činnosti této organizace je průběžné udržování těchto přehledů a podpora jejich dostupnosti.

Hlavním produktem CC je *Cochrane knihovna* (Cochrane Library – CL, CLIB), jejíž součástí je několik databází. Nejdůležitější z nich je *Databáze systematických přehledů* (The Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR), kde jsou shromažďovány všechny aktuální systematické přehledy vytvořené touto organizací, případně protokoly právě zpracovávaných přehledů. V průběhu činnosti Cochrane Collaboration byla podrobně vypracována metodika zpracování těchto přehledů. Nejdříve je v rámci pracovní skupiny definováno téma, které dosud nebylo systematicky zhodnoceno. Následně je připraven projekt, neboli protokol, podle něhož se bude při zpracování postupovat. Zdrojem informací pro sestavení přehledu jsou klinické studie (především randomizované studie), splňující přísná kritéria kvality. Studie jsou vyhledávány v bibliografických databázích, Cochrane registru kontrolovaných studií a v jednotlivých tištěných zdrojích, event. jsou zařazeny i dosud nepublikované práce. Výsledky studií jsou pomocí meta-analýzy statisticky zpracovány. Sumární výsledek je komentován a je připojeno doporučení týkající se klinické praxe.

Z britského centra na Univerzitě Yorku, zabývajícího se efektivitou lékařské péče je do Cochrane knihovny přejímána *Databáze abstraktů přehledů účinnosti* (The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness - DARE), která obsahuje strukturované souhrny již existujících a jinými subjekty vytvořených přehledů. K získání přehledů, které musí splňovat přísná kritéria kvality. Práce jsou kriticky hodnoceny, je posuzována metodologie zpracování přehledu. Obsah přehledu je shrnut ve formě strukturovaného abstraktu, který je téměř totožný se strukturou abstraktu v CDSR.

Důležitou součástí knihovny je *Registr kontrolovaných studií* (The Cochrane Controlled Trials Register - CCTR), který vytváří základní materiál pro sestavování systematických přehledů a *Metodologická databáze* (Cochrane Methodology Register - CMR, dříve Cochrane Review Methodology Database), což je bibliografická databáze článků o vědeckých metodách práce doplněná abstrakty.

EBM sekundární zdroje

Označení sekundární v tomto případě znamená, že v níže uvedených zdrojích je publikován výběr primárních publikací, které musí projít dvojitým filtrem. Je posuzována: a) kvalita sestavení a zpracování studie, b) důležitost (relevance) pro klinickou praxi. Jejich obsah je podobně jako v databázi DARE zestručněn, zpracován formou strukturovaného souhrnu, je připojeno kritické hodnocení práce, posouzení její metodologie, komentována důležitost pro klinickou praxi a uvedeny příklady praktického použití prezentovaných výsledků.

Evidence Based Medicine Journal, britský časopis vydávaný od roku 1991 BMJ Publishing Group a jeho zámořský protějšek *ACP Journal Club*, produkt Americké společnosti pro interní medicínu (ACP-ASIM) uveřejňují 6x ročně v každém čísle 24 vybraných studií z primárních publikací. Studie jsou okomentovány, je zhodnocena jejich kvalita a přínos pro klinickou praxi. Součástí publikace jsou také originální úvodníky a recenze medicínských informačních zdrojů a příklady praktického použití EBM. Tyto časopisy lze nalézt samostatně na jejich webovských stránkách nebo společně jako speciální produkt firmy Ovid Best Evidence.

Databáze *Evidence Based Medicine Reviews (EBMR)*, vytvořená Ovid Technologies, Ltd., umožňující přístup ke 3 nejdůležitějším EBM zdrojům - CDSR, DARE, Best Evidence (tj.

EBM Journal a ACP Journal Club). Jednotné rozhraní umožňuje pracovat najednou se všemi třemi zdroji. Distribuována je na CD-ROM možný je přístup i přes internet.

Dalším EBM zdrojem je časopis *Bandolier*, který je vydáván Univerzitou v Oxfordu a je určen především pro praktické lékaře. Ve zkrácené a přehledné formě jsou zde publikovány již existující systematické přehledy s doplňujícím komentářem. V rámci některých témat byly vytvořeny původní systematické přehledy.

Dále existuje databáze komentovaných přehledů zaměřená na praktické lékaře a propojená s časopisem Journal of Family Practice s názvem *InfoPOEMS (Patient Oriented Evidence that Matters)*. Struktura článků a metodologie zpracování je podobná ACP Journal Clubu. Zabývá se problémy denní praxe, témata jsou zpracována přehledným a srozumitelným způsobem, měsíčně je publikováno 25-40 přehledů (o délce 200-300 slov). Prohledáváno je více než 100 biomedicínských časopisů. Součástí služby je program InfoRetriever, určený k vyhledávání v POEM databázi a v dalších 6 EBM zdrojích. Uživatel si může aktivovat pravidelné (denní nebo měsíční) zasilání souhrnů publikovaných informací prostřednictvím e-mailu (DailyPOEMs).

On-line *Evidence-Based Medicine Journal Club*, který je součástí webové prezentace časopisu *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* je dalším místem, kde se například pediatr může setkat s EBM přístupem hodnocení primárních publikací. Kritické hodnocení zaměřené na metodologii sestavení studie a na relevanci výsledků je publikováno ve stejnou chvíli jako původní článek v tomto časopise. Hlavním cílem autorů je především prostřednictvím publikovaných strukturovaných abstrakt předvést EBM postup zpracování informací a naučit tak lékaře samostatně publikace hodnotit.

Kompendia sestavené dle metodologie EBM

Náročným požadavkům, které jsou kladeny na EBM zdroj odpovídá kompendium *Clinical Evidence* vytvořené britským nakladatelstvím BMJ Publishing Group. Formou strukturovaného článku jsou zde zpracovány terapeutické postupy u nemocí, se kterými se lékař běžně setkává v ambulantním zařízení primární péče. Témata jsou vybírána na základě statistických údajů o morbiditě a mortalitě. Obsah je rozdělen do kapitol podle specializací.

Veškerý publikovaný materiál prochází několika stupňovým recenzním řízením, samozřejmostí je uvádění odkazů na zdrojové práce s poznámkou týkající se síly důkazu.

Primární publikace

Při vyhledávání informací můžeme narazit na situaci, kdy se nám nepodaří v předzpracovaných zdrojích nalézt požadované údaje a musíme se obrátit na primární, časopisecké, zdroje. Nezbytnou pomůckou jsou v tomto procesu bibliografické databáze.

Nejrozsáhlejší bibliografickou databází v oblasti biomedicíny je databáze **Medline**, spravovaná Národní lékařskou knihovnou USA. Obsahuje 11 miliónů citací, 86% záznamů se týká anglicky psaných článků, 76% záznamů je doplněno abstraktem. Sledováno je přibližně 4600 světových biomedicínských časopisů, nejstarší záznamy jsou zde z roku 1966. K dispozici je velice sofistikované vyhledávání, ke kterému lze využít slovník lékařských termínů, tzv. MeSH browser (překladač slovník z češtiny do angličtiny lze nalézt na webové stránce Národní lékařské knihovny v Praze), eventuelně fulltextové vyhledávání v názvech článků nebo v textu abstrakt. Samozřejmá je možnost kombinovat vyhledávací termíny, a omezovat vyhledávání podle věku pacientů či typu publikace. Nově je zavedeno vyhledávání s použitím klinických filtrů, tzv. Clinical Queries, s jejichž pomocí lze cílit vyhledávání na články zabývající se etiologií, diagnostikou nebo léčbou a prognózou onemocnění. Služba PubMed, která je nejpoužívanějším přístupem do této databáze, má na svých stránkách velice podrobný on-line vyhledávací manuál. Další návod k práci s databází Medline publikovala Greenhalgh (60), z českých publikací stojí za pozornost například kniha Feberové a spol. (46).

Co do rozsahu je na druhém místě bibliografická databáze **Embase**, vytvořená společností Elsevier Science B.V. se sídlem v Holandsku. Zaměřuje se především na farmakologii a klade větší důraz na evropské zdroje. Obsahuje více než 9 miliónů záznamů od r. 1974, ročně je přidáno cca 450 000 záznamů, kolem 80% záznamů obsahuje abstrakt. Čerpáno je z více než 4000 biomedicínských časopisů. Překryv obsahu databáze Medline a Embase je pouze 30%! Vyplatí se tedy hledání v obou zdrojích (23).

Bibliografická databáze mapující situaci v naší lékařské literatuře se nazývá **Bibliographia medica čechoslovaca (BMČ)**, která zpracovává české a slovenské časopisy (od r. 2001 pak pouze česko-slovenské časopisy vydávané tiskovým střediskem České lékařské

společnosti), knihy, sborníky, recenze českých knih z oblasti medicíny. Databáze též zachycuje bohemika a slovacika (práce českých a slovenských autorů publikované v zahraničních časopisech). Nejstarší záznamy jsou z roku 1947, elektronicky přístupné jsou však jen odkazy na publikace vydané po roce 1977. On-line verze zdarma přístupná z webové stránky Národní lékařské knihovny však obsahuje jen záznamy zpracované od roku 1999. Vyhledávání je možné pomocí klíčových slov, deskriptorů MeSH, nepublikovaných deskriptorů, tzv. tagů (např. ženy, děti), dále podle autorů, názvu dokumentů, názvů časopisů, obchodního jména léku atd. Neobsahuje abstrakt.

Vyhledávací strategie

Umění efektivního vyhledání informací je základní podmínkou pro uplatňování EBM v praxi. Z uvedeného je zřejmé, že nabídka informačních zdrojů je široká a zásadní otázkou je jejich optimální výběr. Volba informačního zdroje se řídí podle typu problému, který se v praxi objevil a časovými možnostmi klinika.

Na jedné straně existují specifické, úzké, dotazy týkající se rozhodování o typu léčby, kdy lékař dobře zná danou problematiku, ale váhá mezi dvěma druhy terapie u jasně definované skupiny pacientů, např. antibiotika versus symptomatická terapie u akutní otitidy u dětí. Nebo si není jist spolehlivostí diagnostického testu, eventuálně výpovědní hodnotou určitých prognostických znaků na vývoj choroby. K zodpovězení takovéto otázky se hodí systematické přehledy klinických studií. Na prvním místě stojí CDSR, která se zaměřuje na porovnávání účinku různých léčebných přístupů a poskytuje informace o jejich efektivitě. Dále je pro zodpovězení úzce zaměřených dotazů možno použít různé sekundární EBM zdroje, v nichž jsou ve stručné formě zpřístupňována data z klinických studií týkajících se nejen terapie, ale také diagnostiky a prognózy.

Druhou skupinou dotazů jsou dotazy obecnějšího charakteru, které se týkají širšího okruhu problémů a k jejichž řešení není vhodné hledat pomocí meta-analýzy nebo systematického přehledu. Příkladem je výčet všech terapeutických možností, které existují u daného onemocnění, nebo výskyt komplikací u určitého onemocnění. Odpovědi hledáme v komplexních zdrojích - kompendiích a elektronických i tištěných knihách.

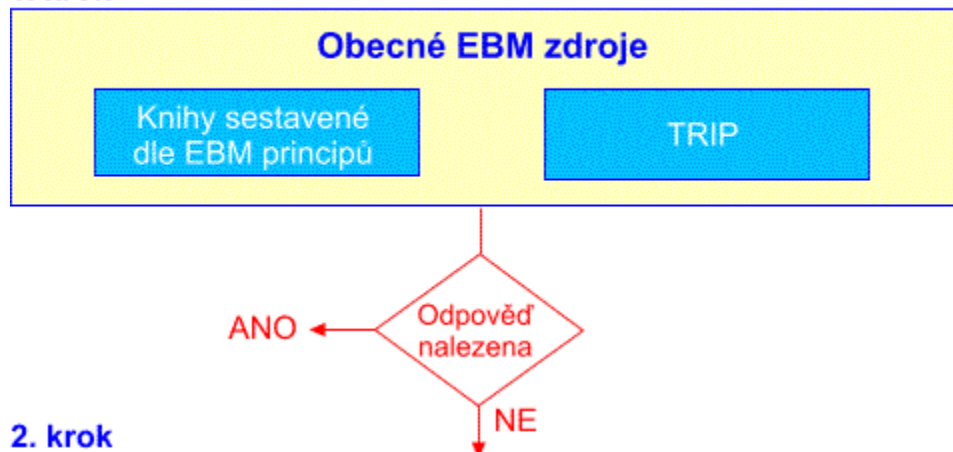
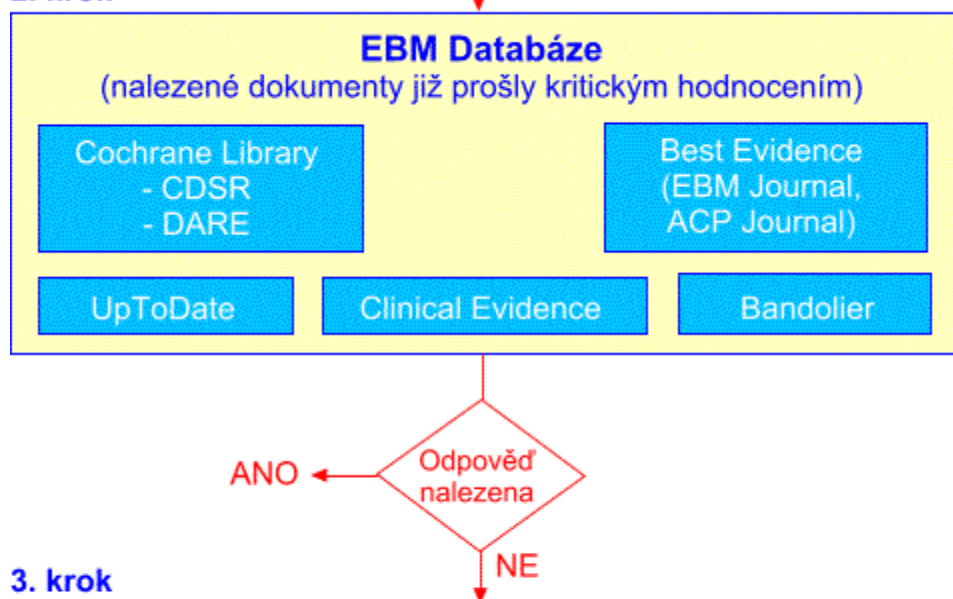
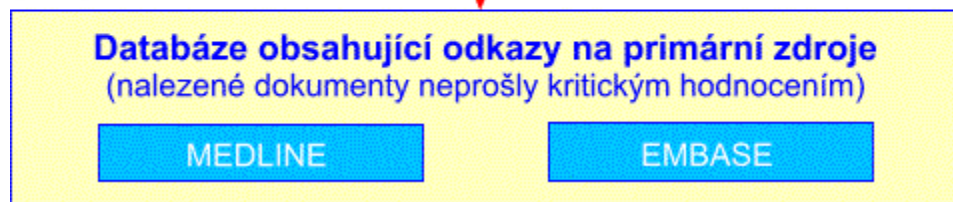
Pokud je hledání v uvedených zdrojích neúspěšné, přichází na řadu použití bibliografických databází. Ty lze využít pro oba typy dotazů. Problémem však zůstává obsáhlost těchto zdrojů, která stěžuje orientaci v nalezeném materiálu. Nejdříve pátráme po přehledových článcích (systematických přehledech, meta-analýzách), které mohli uniknout zpracování v EBM zdrojích. Neexistují-li, snažíme se zjistit, zda byl vůbec na dané téma proveden klinický výzkum (randomizované kontrolované studie, studie bez randomizace, kohortové či retrospektivní studie) eventuelně zda byla alespoň publikována kazuistika týkající se předmětu našeho zájmu.

Velmi účinným nástrojem vyhledávání jsou on-line pracující paralelní vyhledávače, tzv. metavyhledávače, které byly speciálně zkonstruovány k prohledávání nejkvalitnějších zdrojů lékařských informací na internetu.

Prvním z nich je zdarma přístupný americký metavyhledávač **SumSearch** (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), vytvořený na texaské univerzitě v San Antoniu. Po zadání otázky uživatelem je dotaz odeslán do několika vyhledávacích služeb najednou. Největší váhu mají informace získané z Národní lékařské knihovny USA (NLM), databáze DARE a Amerického národního registru doporučených postupů (NGC). Výhodou je, že dotaz je před odesláním upraven tak, jak to jednotlivé vyhledávací stroje vyžadují a uživatel nemusí znát přesnou syntaxi dané služby. Dotaz je dle potřeby automaticky opakován a upravován. Pokud je nalezeno málo odkazů, je hledání opakováno s menší specifičtostí, event. jsou zapojeny další vyhledávací stroje a naopak, pokud je získáno příliš velké množství materiálu, je další hledání postupně zužováno. Je možné využívat předem definované filtry (např. zaměření na terapii, diagnostiku a prognóza. Výsledkem hledání je seznam odkazů, ve kterém jsou na prvních místech uvedeny zdroje pojednávající o daném problému obecněji (elektronické učebnice a přehledové články např. E-medicine a doporučené postupy z NGS – National Guidelines Clearinghouse), dále následují odkazy zabývající se užším okruhem problémů v dané oblasti (např. odkazy na systematické přehledy z CDSR). Chce-li si lékař přečíst o nemoci, se kterou se setkává minimálně a jeho znalosti jsou povrchní, zaměří se na první část seznamu odkazů - kupř. chce-li se dozvědět obecně o léčbě sepse u dětí. Hledá-li však konkrétnější odpověď, např. zda snižuje podávání kortikoidů mortalitu u pacientů v septickém šoku, zaměří se na druhou část seznamu.

Poněkud odlišně pracuje metavyhledávač *TRIP (Turning Research Into Practice)*. Jedná se o britskou službu, která je funkční od roku 1997, prohledává 75 on-line časopisů a databází. Zahrnutý jsou EBM zdroje (např. CDSR, DARE, EBM Journal) dále kvalitní, renomované časopisy s vyšším Impact faktorem (např. British Medical Journal), bibliografické databáze (např. Medline) a další kvalitní internetové zdroje. Při automatickém vyhledávání je do databáze zaznamenán název článku, internetová adresa a datum publikování. Zařazeny jsou jen odkazy, u nichž existuje on-line přístupný plný text článku. Po zadání dotazu je prohledána tato automaticky vygenerovaná databáze a výsledkem jsou odkazy rozdělené do 5 kategorií: a) evidence-based, b) databáze otázek odpovědi - query-answering machines (22) c) články z vysoce kvalitních časopisů - peer-review material, d) doporučené postupy – guidelines, e) elektronické učebnice, obrazový materiál. Součástí konečného výčtu odkazů je také hypertextové spojení na klinicky zaměřené vyhledávání v Pubmedu (clinical queries). Hlavní výhodou je opět získání přehledu o existenci kvalitních publikací na dané téma. Nevýhodou je, že přístup k fulltextům je stejně jako v případě služby SumSearch, omezen dle podmínek jejich tvůrců; některé jsou přístupné zdarma (např. DARE, Bandolier), někde je zdarma jen přístup k souhrnu (např. CDSR), eventuelně se bez zaplacení poplatku zobrazí jen titulek dokumentu (EBM Journal).

Pokud informaci nenalezneme, použijeme bibliografické databáze (Medline, Embase, BMČ) a zde pátráme po přehledových článcích (systematických přehledech, meta-analýzách). Pokud neexistují, snažíme se zjistit, zda byl na dané téma proveden klinický výzkum (randomizované kontrolované studie, studie bez randomizace, kohortové studie, retrospektivní – case-control) event. zda byla publikována kazuistika týkající se předmětu našeho zájmu.

1. krok**2. krok****3. krok**

Obrázek 1.2 - Algoritmus vyhledávání lékařských informací v on-line dostupných zdrojích. (publikováno na FSVK UK 2. LF, 2002).

2. Tvorba systematického přehledu a meta-analýzy

V této kapitole se zaměřím na problematiku sestavování systematického přehledu a tvorbu meta-analýzy. Popíši filozofii jejich použití, detailněji se zastavím u jednotlivých kroků, a podrobněji se zmíním o meta-analýze údajů týkajících se délky přežití pacientů.

Tento text je koncipován jako metodická znalostní báze potřebná k provedení systematického přehledu doplněného meta-analýzou, která v tomto rozsahu v českém písemnictví dosud chybí. Na ní navazuje kapitola, ve které podrobněji popisují původní systematický přehled imunohistochemických prognostických markerů u intrakraniálních ependymomů vytvořený a publikovaný naší výzkumnou skupinou.

Úvod do problematiky

Narůstající množství odborných informací vyvolává potřebu přehledových článků, které shrnují aktuální stav znalostí v dané problematice. Klasickou formou těchto publikací je tzv. narativní přehled, který je založen především na odborné autoritě a erudici autora. V současné době se však do popředí dostávají tzv. systematické přehledy a meta-analýzy, které přistupují k syntéze existujícího vědění systematickým, tj. objektivně ověřitelným a reprodukovatelným, způsobem.

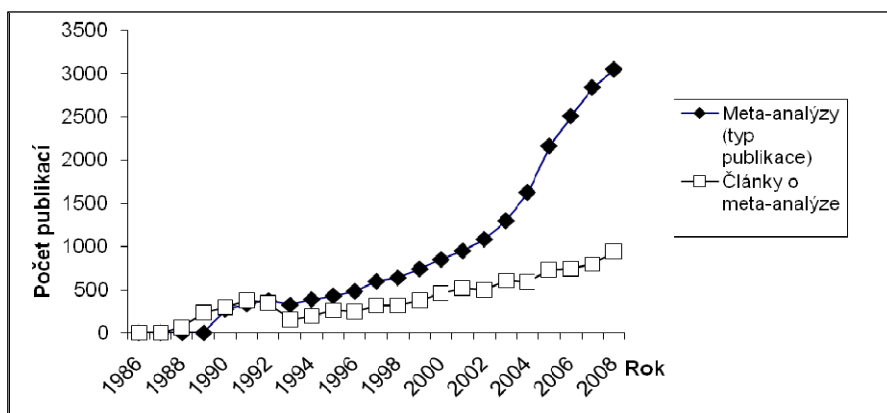
Narativní přehled (narrative review) je ve většině případů sestavován jedním autorem, event. úzkým autorským kolektivem. Autoři zcela zákonitě vychází především ze svých vlastních zkušeností, které se snaží utřídit. Svá tvrzení dokládají publikacemi, jejichž výběr je ovlivněn jejich názorem na danou problematiku a je tak velice těžké posoudit jeho nestrannost. Autoři vedeni snahou dospět k jasným závěrům mohou potlačit myšlenky a skutečnosti, které se nehodí do jejich myšlenkového konceptu. Připustíme-li toto úskalí nesystematického narativního přehledu, nepřekvapí nás na první pohled paradoxní zjištění, že kvalita přehledu, resp. jeho objektivnost, se snižuje se stoupající erudicí autora (138). Dalším zásadním nedostatkem narativního přehledu je skutečnost, že postrádá kvantitativní rozměr syntézy dat.

Systematický přehled, resp. systematický přehledový článek (systematic review) je, na rozdíl od narativního přístupu, založen na strukturovaném zpracování jasně formulovaného problému pomocí explicitních metod. Termín meta-analýza se v širším smyslu kryje se systematickým přehledem, oba reprezentují systematický přístup k agregaci dat. V užším slova smyslu označuje statistickou metodu kvantitativní syntézy výsledků jednotlivých studií zařazených v systematickém přehledu. V dalším textu budeme termín meta-analýza (MA) používat v jejím užším smyslu, tj. k označení matematického zpracování dat; termín systematický přehled (SR) bude vyhrazen pro celý projekt syntézy existujících údajů o dané problematice.

První známé pokusy o sestavení přehledu s použitím statistické agregace dat se uskutečnily již v 19. století (103). Publikáčnický prvenství má však až práce z roku 1904, která se zabývala syntézou divergentních výsledků studií zkoumajících efektivitu očkování proti tyfu

(144). V průběhu 20. století se objevilo několik dalších publikací používajících matematickou syntézu statistických údajů z jednotlivých studií (26, 143), avšak teprve v polovině 70. let byla Glassem vypracována přesná metodika a zaveden termín meta-analýza (57). Slovo řeckého původu „meta“, tj. „přesahující“, má odlišit tento přístup, tj. kvantitativní syntézu výsledků více studií, od sekundární analýzy dat, kdy jsou existující data reanalyzována za účelem získání odpovědi na jiné výzkumné otázky než na ty, které byly zkoumány při vzniku dané studie (57). Ve druhé polovině 70. let se postupně meta-analýza dostává do širšího povědomí odborné veřejnosti; je více rozvíjena, a to především v kontextu sociálního a psychologického výzkumu. Mimo vzácné výjimky (82) nebyla aplikace „meta-analytického“ přístupu ke zpracování dat v medicíně v té době příliš používána. Větší pozornosti se této metodě dostalo až na konci 80. let, což bylo dáno častějším použitím randomizovaných studií v klinickém výzkumu a potřebou sumarizace jejich výsledků (120, 167, 198). Skutečně významnějšího rozvoje v rámci lékařství se systematická syntéza dat dočkala až s prosazováním EBM přístupu na začátku 90. let 20. století.

Systematický přehled doplněný kvantitativní syntézou dat pomocí meta-analýzy patří z hlediska EBM filozofie k důkazovému materiálu s nejvyšší vahou a je tedy velmi ceněným sekundárním informačním zdrojem, především pro svoji užitečnost a také náročnost sestavení. Velký zájem o tento typ shrnujících publikací je dokumentován jejich narůstajícím počtem (viz graf 2.1).



Graf 2.1 – Počet publikací týkajících se meta-analýzy indexované v bibliografické databázi Medline (1988-2008). K vyhledávání byly použity termíny: „Meta-Analysis“ [Publication Type], „Meta-Analysis as Topic“ [Mesh].

Systematický přehled je označován za „studii studií“. Objektem zájmu nejsou jednotliví pacienti, ale výsledky již uskutečněného primárního výzkumu. Úkolem výzkumníka provádějícího SR je najít relevantní výzkumné práce, posoudit jejich kvalitu, zvážit vhodnost

zařazení do SR, extrahovat potřebná data a provést jejich agregaci. Výzkumný tým musí být schopen kriticky zhodnotit design jednotlivých prací, posoudit použité statistické metody spolu s jejich výsledky, pojmenovat nedostatky jednotlivých výzkumných zpráv a znát metodiku sběru a syntézy dat. Komplexnost této problematiky ukazuje, že ke tvorbě systematického přehledu je třeba přistupovat zodpovědně, tak jako ke každému jinému vědeckému projektu.

Systematický přehled je nejčastěji používán k posouzení efektivity léčebných intervencí. Meta-analýza se ideálně hodí pro slučování konzistentních výsledků menších studií s nejednoznačnými závěry. Jak však ukážeme v následujícím textu, možnosti SR i MA jsou širší. V tabulce 2.1 jsou heslovitě uvedeny nejdůležitější přednosti systematického přehledu.

- Standardizované porovnání výsledků různých studií.
- Standardizace přístupu zmenšuje riziko subjektivního pohledu nebo zkreslení.
- Zvýšení přesnosti odhadu průměrného efektu dané intervence či diagnostického postupu.
- Přehledné zpřístupnění velkého množství dat umožňující jejich snadnější šíření v odborné veřejnosti.
- Identifikace dosud neznámých veličin ovlivňující zkoumaný efekt.
- Detekce nedostatečně prokázaných skutečností; identifikace oblastí, ve kterých je nutný další výzkum.

Tabulka. 2.1 - Hlavní přednosti a přínos systematického sběru a zpracování dat. Převzato a upraveno z Hendl et al. (69).

Teorie sestavování systematických přehledů a popis statistického aparátu k provedení meta-analýzy jsou předmětem řady zahraničních knižních publikací (32, 67, 77, 121, 176, 193). Při práci na našem systematickém přehledu jsme čerpali především z prací Petiti et. al (145), Sutton et. al (182), Egger et al. (45) a Altman et al. (10). V české literatuře se tomuto tématu věnuje především Hendl (68-70), a to jak z hlediska obecné teorie meta-analýzy, tak i jejího použití v lékařském výzkumu. Hebák (66) a Malý (125) se soustředili na odvození matematického aparátu meta-analýzy. Dále o meta-analýze publikovali například Gladkij (56) a Bartůněk (17).

V České republice nemá tvorba původních systematických přehledů a meta-analýz příliš velkou tradici. V databázi Bibliographia medica Českoslovacca (BMČ) a Medline je uvedeno několik prací, na kterých se podíleli i čeští výzkumníci. Odkazy na původní časopisecké

publikace jsem našel v těchto oborech: kardiologie (195), interna (137), stomatologie (42), angiologie (127), psychiatrie (128, 191), gastroenterologie (24), endokrinologie (177) a chirurgie (54). Zveřejněná abstrakta konferenčních příspěvků se dále týkaly prenatální diagnostiky (78), intervenční radiologie (189), psychiatrie (175) a diabetologie (101). Dopad těchto prací je však poněkud diskvalifikován faktem, že téměř všechny byly publikovány v nepříliš prestižních a málo dostupných časopisech.

Plánování systematického přehledu

Tento oddíl je součástí metodiky, vytvořené k sestavení systematického přehledu, který je popsán v kapitole 3.

Sestavit kvalitní systematický přehled doplněný statistickou agregací dat je poměrně složitý úkol. Na první pohled nemusí být náročnost projektu zřejmá - výzkum není prováděn přímo s pacienty či v laboratorním experimentu, jedná se „pouze“ o práci s informacemi. Podcenění rozsahu činnosti, která je nutná k sestavení přehledu, je však jedním z úskalí tohoto výzkumu, který je časově, personálně a tedy i finančně poměrně náročný. K plánování projektu je nutno přistupovat stejně zodpovědně jako v případě přípravy klinické studie, tak aby se výzkumný tým v projektu „neutopil“.

Plánování je možno rozdělit na 4 hlavní etapy: [1] definice problému, [2] tvorba protokolu, [3] získání zdrojů, [4] zajištění administrativních náležitostí (povolení atd.).

Na prvním místě stojí požadavek *vymezení zkoumané problematiky*. Přesnou a užitečnou odpověď lze nalézt pouze na jasně a správně definovanou otázku. Před startem projektu je také samozřejmě nutné ověřit, zda nebyl SR na dané téma již zpracován.

Klíčovou částí plánu SR je *sestavení podrobného protokolu studie*. Protokol by měl obsahovat stručný popis cíle a kontextu dané problematiky. Dále postup uplatňovaný při získávání primárních publikací - jaké bibliografické databáze budou použity a v jakém rozsahu, výčet klíčových slov, vymezení přístupu k nepublikovaným, resp. špatně dostupným studiím, jazyková omezení a způsobilostní kritéria, která musí studie splnit, aby mohla být do přehledu zařazena. Důležitý je také popis metody extrakce a analýzy dat. Pouze výjimečně by se měla vyskytnout situace, která nemohla být předjímana, u níž tedy nebylo možné postup a priori definovat.

Zdroje financování a vyjasnění všech *administrativních náležitostí* (povolení používat data pacientů, přístup k databázím atd.) je také nutno zajistit před zahájením projektu.

Získání primárních studií

Kvalita systematického přehledu je kriticky závislá na získání výsledků jednotlivých studií. Při sběru dat z těchto publikací je nutno aplikovat stejně přísné standardy jako v případě jiných výzkumných projektů. Přehlednost, jasná kritéria a tedy reprodukovatelnost tohoto kroku zásadně odlišuje systematický přehled od narativního.

Identifikace relevantních studií

V následujícím textu se zaměřím na popis základního postupu při vyhledávání studií a na možná úskalí, která na výzkumníka čekají. Zmíním se také o možnosti prevence či řešení různých forem zkreslení.

Postup při identifikaci studií

Cílem prvního kroku při prohledávání literatury je snaha získat maximální počet relevantních studií. Záměrem výzkumníka je pracovat s nejširším možným záběrem, tak aby dalšímu zpracování uniklo minimum informací. Kvalitativní selekce, založená na podrobnější analýze jednotlivých studií je předmětem následujícího oddílu.

- (1) Prohledání vlastních záznamů.
- (2) Počítačové vyhledávání v rámci bibliografických databází,
 - + prohledávání názvů a abstrakt, eliminace zřetelně irelevantních článků,
 - + získání plného textu ostatních článků,
 - + systematické zkoumání článků a vyřazení těch, které neobsahují potřebné informace.
- (3) Hledání relevantních publikací v seznamu referencí za každým článkem.
- (4) Získání plného textu nově identifikovaných článků a jejich prozkoumání.
- (5) Konzultace výsledků s experty v daném oboru a žádost o další články, které musí opět projít kritickým přezkumem.

Tabulka 2.2 - Obvyklý postup při získávání publikovaných dat na dané téma. Převzato a upraveno z Pettiti et al. (145).

Postup uplatňovaný při vyhledávání jednotlivých publikací je uveden v tabulce 2.2. Po kontrole vlastních záznamů výzkumníka [1], následuje nejdůležitější krok při identifikaci studií, a to použití bibliografických databází [2]. V současné době jsou k vyhledávání literatury využívány především jejich elektronické, většinou prostřednictvím internetu dostupné, verze. Seznam nejpoužívanějších databází doplněný jejich stručným popisem lze nalézt v příloze 1. Částečně byla rešeršní strategie zmíněna v kapitole 1, podrobněji byla popsána jinými autory (46, 60, 61, 76, 185). V další textu se soustředíme spíše na nástrahy a omezení jejich použití. Detailnější studium vybraného článku je možné po získání jeho plného textu článku (fulltextu). Náročnost tohoto kroku je odvozena od možností daného pracoviště, tj. přístupu k online verzím časopisů, event. službách místní knihovny. Při selhání těchto služeb je ještě možné kontaktovat přímo autora studie s žádostí o zaslání textu. V některých případech se plný text článku nepodaří získat a studie tak musí být z další analýzy vyřazena. Kontrola seznamu citací [3, 4] za nalezenými články může přinést další užitečné publikace zařaditelné do SR. Typy expertů v oboru [5] na dosud neidentifikované publikace mohou dále přispět ke zvýšení komplexnosti pohledu na zkoumanou problematiku.

Zkreslení vznikající při identifikaci studií

Rámcově můžeme zkreslení vznikající při identifikaci relevantních studií rozdělit na dva typy: Chyba vyhledávání (retrieval bias), projevující se tak, že existující práce nebyly nalezeny, protože použité bibliografické databáze o nich neobsahovaly potřebné informace, nebo nebyla zvolena optimální vyhledávací strategie; a publikační zkreslení (publication bias), kdy nebyly relevantní práce vůbec zveřejněny.

Chyba vyhledávání

Žádná z existujících bibliografických databází nepokrývá veškerou biomedicínskou literaturu. Například, nejznámější a nejobsáhlejší databáze *Medline* indexuje méně než třetinu světových biomedicínských časopisů. Nejsou zde sledovány vysoce specializované časopisy určené pro užší okruh čtenářů, periodika s malým nákladem nebo bez recenzního řízení. Časově je online verze databáze omezena rokem 1966 (v případě potřeby starších publikací je nutno použít tištěnou verzi Index medicus). Jazykem databáze je angličtina, časopisům vycházejícím v tomto jazyce je tedy pochopitelně věnována větší pozornost. Publikace vycházející v jiném

jazyce mohou být navíc znevýhodněny možným vznikem nepřesností při překladech jejich názvů, abstrakt a klíčových slov, což následně ovlivňuje indexaci a snižuje šanci na jejich nalezení. Tuto situaci jsem ukázal na příkladu randomizovaných klinických studií publikovaných v českých odborných časopisech v letech 1999 až 2002. Velké procento studií nebylo možno prostřednictvím bibliografických databází Medline či Embase nalézt, přestože časopis, ve kterém byly uveřejněny byl těmito databázemi excerpován (89). Bylo zjištěno, že i při optimálně vedeném vyhledávání v této databázi, nemusí rešeršér identifikovat 20 až 70% relevantních článků (40, 71, 168)! Je tedy třeba kombinovat různé vyhledávací strategie a také se nesoustřeďovat na jedinou databázi. Medline je nerozsáhlejší biomedicínskou bibliografickou databází, ale není zdaleka jedinou. Jako příklad jmenujme výše uvedenou databázi *Embase*. S databází Medline se obsahově kryje méně než z poloviny. Pokud je to možné, je dobré věnovat pozornost i *cizojazyčným databázím*, pokrývajícím jiné jazykové oblasti.

Na hranici mezi oběma typy zkreslení se pohybuje problematika literatury *šedé zóny* (grey, fugitive literature). Takto se označují např. knihy, zprávy z konferencí (sborníky abstrakt), dizertační a diplomové práce, výzkumné zprávy a předběžné či krátké zprávy zveřejněné pouze formou abstraktu či dopisu redakci (letter to editor) nebo studie s neúplnými daty, tzn. publikace, které běžně v bibliografických databázích nebývají indexovány. V protokolu studie by měl být definován postoj k těmto informačním zdrojům - jakým způsobem po nich bude pátráno a jak budou informace z nich získané (zda vůbec) začleněny do SR. Výjimečně mohou identifikaci uniknout také studie, které jsou těsně před zveřejněním (tzv. pipeline effect).

Publikační zkreslení

Opakovaně bylo zjištěno, že výsledky provedeného výzkumu nejsou vždy publikovány a že tak vzniká tzv. publikační zkreslení reality (39, 81, 155, 170, 180). Vzhledem k častějšímu zveřejnění spíše pozitivních výsledků, způsobuje toto zkreslení většinou nadhodnocení přínosu zkoumaných postupů. Například Simes et al. demonstroval tento fenomén zjištěním, že výsledek MA s použitím pouze publikovaných studií se výrazně liší od MA zohledňující data z prospektivně tvořeného registru studií (174). Obecně je známo, že pouze 35-40% prací prezentovaných na konferencích je následně zveřejněno formou plnohodnotného článku, což nemusí být vždy z důvodu horší kvality těchto prací (80).

Jedním z příčin publikačního zkreslení je, že studie se statisticky signifikantními výsledky jsou publikovány častěji než ty, které jsou statisticky nesignifikantní nebo v nich není dokumentován žádný efekt. Například již v roce 1959 Sterling et al. zjistil, že 97% zveřejněných prací v hlavních psychologických časopisech vykazovalo statisticky významné výsledky (178), a že tedy značná část studií, jejichž výsledky statisticky signifikantní nejsou, zůstává skryta. V roce 1995 stejný autor zjistil, že se po více jak 30 letech situace nezměnila (179). Preference tohoto typu publikací není vždy na straně editorů. Často je dána také apriorním pocitem autorů, že jejich studie bude v případě statisticky nesignifikantního výsledku, resp. výsledku negativního, redakcí odmítnuta a o její publikaci se ani nepokusí, případně ve snaze zvýšit pravděpodobnost redakčního přijetí vloží do výzkumné zprávy jen signifikantní výsledky. Tím dochází k subjektivnímu zkreslování provedeného výzkumu. Bylo také zjištěno, že statisticky signifikantní studie jsou publikovány dříve po ukončení projektu než nesignifikantní (medián 4.7 versus 8.0 let) (180). Úspěšné projekty mohou autory inspirovat k produkci dalších publikací, které se od sebe mohou vzájemně lišit například jen v délce sledování pacientů (43). Pokud není tato skutečnost identifikována při tvorbě SR, vzniká nebezpečí zkreslení díky duplikaci výsledků, podobně jako u identických prací zveřejněných ve více časopisech nebo s překrývajícími se kohortami pacientů.

Jazyk publikace také hraje důležitou roli. Angličtina je suverénně nejdůležitější jak v klinickém tak v preklinickém výzkumu. Používají ji nejprestižnější biomedicínské časopisy, probíhá v ní většina mezinárodních konferencí i přeshraničních výměn informací. Přesto nelze zapomenout na skutečnost, že výsledky kvalitního výzkumu jsou publikovány i v jiných jazycích. Z důvodu jazykové bariéry publikují někteří autoři raději v lokálním tisku (63). Je také známo, že pozitivní, resp. statisticky signifikantní výsledky jsou publikovány v angličtině, negativní zjištění, považované za inferiorní, pak v jazyce autora. Výlučné použití anglicky psané literatury při sestavování systematického přehledu tak může přispět k dalšímu zkreslení jeho výsledku.

Metody detekce a překonání chyb při identifikace studií

K detekci zkreslení, které je dáno absencí publikací nebo chybou při vyhledávání lze použít několik metod.

1. Trychtýřový graf. Klíčovým postupem je vytvoření trychtýřového grafu. Je to vizuální, neformální test, při němž vynášíme na jednu osu rozsah sledovaného účinku a na druhou osu velikost zkoumaného souboru. Základním předpokladem je, že výsledky malých studií budou díky náhodné chybě rozptýleny kolem střední hodnoty s větší amplitudou než studie s velkým počtem subjektů. Při absenci publikačního zkreslení, tj. pokud jsou všechny studie publikovány a analyzovány, budou hodnoty rozprostřeny ve tvaru trychtýře. V případě, že budou preferenčně publikovány některé práce (např. pouze studie se statisticky signifikantními výsledky, nebo studie dokumentující výraznější efekt) bude graf určitým způsobem pokřiven (skewed). Je-li skutečný výsledný efekt malý, ale nenulový, nebudou menší studie statisticky signifikantní a je u nich větší pravděpodobnost, že nebudou publikovány, než u studií s prokázaným efektem. V případě, že výsledný efekt bude nulový, projeví se publikační zkreslení graficky jako „díra“ uprostřed grafu. V tomto případě, je však nebezpečí zkreslení výsledku datové agregace pochopitelně menší. K asymetrii trychtýřového grafu, mohou přispívat i jiné faktory. Například fakt, že kvalita studií koreluje s jejich velikostí, či různou intenzitou léčby.

U následujících testů je výhodou získání číselného výsledku.

2. Korelační test (rank correlation test) je založen na předpokladu, že přítomnost publikačního zkreslení může být demonstrována signifikantní korelací mezi velikostí odhadu účinků a jejich rozptylem daným velikostí zkoumaného souboru. Nevýhodou tohoto testu je jeho malá statistická síla, která je většinou ještě umocněna relativně nízkým počtem zkoumaných studií začleněných do SR. Tento fakt znamená, že statisticky nesignifikantní výsledek testu není jednoznačnou zárukou nepřítomnosti publikačního zkreslení.

3. Lineární regrese. Dalším testem je metoda lineární regrese (linear regression test), která vychází ze zkoumání asymetrie trychtýřového grafu. Výsledky analýzy při použití těchto metod se mohou vzájemně lišit (184), a je tedy třeba je interpretovat opatrně. Tyto metody by měly být používány jako komplementární postupy k vytvoření trychtýřového grafu.

Kompenzace publikačního zkreslení. Postupů, které slouží ke kompenzaci zjištěného publikačního zkreslení je celá řada. Hlavní snahou by však mělo být toto zkreslení snížit „přirozenou“ cestou, tj. pokusit se získat údaje z veškerého uskutečněného výzkumu na dané téma a to i ty, které nebyly publikovány. Použití dosud nezveřejněných výsledků, které neprošly kritickým recenzním řízením v redakci časopisu, s sebou však nese riziko snížení věrohodnosti

celkové analýzy. Redaktoři některých časopisů dokonce odmítají takové meta-analýzy publikovat (31). Jiní výzkumníci naopak prosazují jako prevenci publikačního zkreslení výlučné použití registrovaných a dosud nepublikovaných prací (174). Registry studií jsou dnes běžně vytvářeny v případě klinických studií; systematická správa registrů neexperimentálních (observačních) prací je však problematičtější.

Použití statistických a kvazistatistických metod k eliminaci publikačního zkreslení je obecně považováno spíše za řešení v krajní nouzi, eventuálně může být odůvodněné v rámci analýzy senzitivity, kdy testujeme závislost výsledku meta-analýzy na různých vstupních parametrech.

Při zjištění publikačního zkreslení dané absencí menších studií, můžeme při provádění MA např. *kombinovat pouze výsledky rozsáhlejších studií* [1]; hranice mezi studii malými a velkými musí být stanovena arbitrárně. Variantou tohoto přístupu je [2] *provedení kumulativní MA*, ve které jsou studie řazeny podle stupně preciznosti (tj. rozptylu odhadu výsledného efektu kolem střední hodnoty). Další možnou metodou je [3] *Rosenthalova metoda zásuvky* (file drawer), pomocí které lze odhadnout kolik studií nebylo publikováno a „leží v šuplíku“. Pomocí agregace z-skóru zjišťujeme kolik nových studií by bylo potřeba k tomu, aby v případě, že sledovaný efekt těchto prací je nulový, byl výsledek MA nesignifikantní. Čím je počet těchto prací vyšší, tím je výsledek MA robustnější.

Doporučení, která jsou obecného charakteru se týkají publikačního procesu jednotlivých časopisů. Redakce časopisů chrání čtenáře před nekvalitními studii, nicméně některé redakční kroky mohou vést k publikačnímu zkreslení dané problematiky, např. špatně napsaný článek automaticky neznamená, že data v něm obsažená nejsou cenná. Redakce by mohla [1] *posuzovat studii podle jejího protokolu nikoli podle výsledku*, ke kterému dospěla. Tím by se částečně předešlo preferenci publikací statisticky signifikantních výsledků. Přijetí k publikaci by mohlo být podmíněno [2] *zanesením studie do odpovídajícího registru studií*. Totéž by mohlo být vyžadováno grantovými agenturami, které na daný výzkum poskytují finanční prostředky (v Národním institutu zdraví ve Spojených Státech, NIH, je tento postup již běžný). [3] *Snadnější publikování malých či statisticky nejednoznačných studií* je v současné době usnadněno elektronickými verzemi časopisů; při zachování stálých nákladů je možno přidávat další informace (ideálně také individuální patientská data, IPD).

Zajímavým příkladem, který ukazuje skryté rezervy ve zveřejňování výsledků výzkumu byla takzvaná „amnestie studií“ (trial amnesty). Redakce více jak stovky biomedicínských časopisů vyzvaly čtenáře k odeslání dosud nepublikovaných studií. Výsledkem bylo zveřejnění přibližně 150 nových prací (73).

Selekce studií

V tomto oddíle představuji zpracování problematiky výběru relevantních studií.

Po vyhledání publikací, je dalším klíčovým krokem při tvorbě systematického přehledu následná selekce, která může ovlivnit kvalitu souhrnu v pozitivním i negativním smyslu. Je pochopitelné, že pokud výběr příliš zúžíme, znalostní báze pro agregaci dat bude neúplná a celkové vyznění přehledu může být značně zkreslující. Naopak, bude-li výběr málo přísný, může dojít k syntéze nekvalitních a nepravdivých údajů a závěr nebude odpovídat skutečnosti.

Typ a kvalita studií

Způsobilostní kritéria (elegibility criteria), která musí být splněna k zařazení studie k dalšímu zpracování, je třeba jasně nastavit před započítáním projektu. K výběru studií by se mělo de facto přistupovat se stejnou precizností jako k selekci pacientů zařazovaných do klinické studie. Rozhodnutí o zařazení či vyloučení práce musí být konzistentní a systematická. Při opakování systematického přehledu za stejných podmínek by měl i jiný výzkumný tým dospět k identickému souboru studií, potažmo ke stejnému závěru. Jasně definovaná způsobilostní kritéria jsou nutná především v případě, kdy se dá očekávat zaujetí výzkumníka. Součástí systematického přehledu jsou i záznamy o vyloučených studiích. Měly by obsahovat stručnou charakteristiku studie a důvody pro její nezařazení do SR. Základní parametry, které se používají k posouzení jednotlivých studií jsou probírány v dalších oddílech, stručný výčet je uveden v tabulce 2.3.

- Datum zveřejnění
- Design studie a její kvalita
- Jazyk
- Komplexnost studie
- Design studie a její kvalita
- Podobnost léčebných zákroků či expozice
- Překryv skupin pacientů
- Velikost zkoumaného souboru pacientů a délka jejich sledování.

Tabulka 2.3 - Výčet základních parametrů použitelných při posuzování vhodnosti studie pro systematický přehled (řazeno abecedně).

Základní dělení studií je na experimentální a neexperimentální (observační).

O vhodnosti jednotlivých typů studií pro zodpovězení různých výzkumných otázek pojednávají jiní autoři, např. Greenhalghová (61). V tabulce 2.4 uvádím pouze jejich výčet.

Zkoumaná skutečnost		Vhodný typ studie
Terapie	testuje se účinnost léčiva nebo léčebného postupu	randomizovaná kontrolovaná studie
Diagnóza	zjišťuje se, zda je nový diagnostický test validní – můžeme mu věřit? a zda je spolehlivý – dostaneme stejné výsledky při opakovaném měření?	průřezová studie
Screening	zkoumá hodnotu testů, které mohou být použity u větších populací ke zjištění nemoci v její presymptomatické fázi	průřezová studie
Prognóza	odhaluje pravděpodobnost vývoje stavu pacienta, u kterého je nemoc zachycena v určitém stadiu	prospektivní kohortová studie
Kauzalita	výzkum potenciálních škodlivých, rizikových faktorů na rozvoj nemoci	kohortová studie, retrospektivní studie (case-control), kazuistika, soubor kazuistik

Tabulka 2.4 – Optimální design studie pro zkoumání daných výzkumných otázek.

Experimentální studie. Z hlediska prevence subjektivního zkreslení daného očekáváním určitého výsledku (expectation bias) je nejvhodnější u experimentálního přístupu zkoumajícího účinnost léčebné intervence použití randomizované klinické studie (RCT, randomized controlled

trial), která je v rámci sestavování SR na toto téma zlatým standardem. U výsledků jiných experimentálních modelů je pravděpodobnost ovlivnění výsledku studie vyšší, což lze například dokumentovat zjištěním, že efekt nového léčebného postupu bývá většinou výraznější u nerandomizovaných studií (28).

Při posuzování kvality RCT se zaměřujeme na následující parametry studie (v závorkách jsou uvedeny anglické ekvivalenty českých termínů):

Nábor pacientů (recruitment). Soubor pacientů by měl být reprezentativní z hlediska etnika, věku, stádia nemoci a přidružených onemocnění.

Randomizace (selection). Rozdělení do základních skupin studie (experimentální versus kontrolní) i podskupin (různá intenzita léčby) musí být náhodná, ovlivnění výzkumným týmem by nemělo být možné.

Zaslepení (masking). Neznalost zařazení do skupiny jak na straně pacienta (single blinded), lékaře (double blinded) či zpracovatele dat (triple blinded) je podmínkou nestrannosti studie.

Intervence (performance). Zkoumaná léčebná intervence musí být jasně vymezena, jelikož jiné podmínky léčby mohou mít rušivý vliv na objektivitu experimentu. Základní péče o všechny pacienty ve studii by měla být stejná. Výjimky by měly být jasně popsány a zdůvodněny.

Sledování pacientů (follow-up). Délka sledování pacientů může být zcela zásadní v případě, že se sledovaný efekt dostaví až po delší době (např. při analýze přežití u nádorových onemocnění). Je třeba také explicitně definovat kritéria pro vyřazení pacienta ze studie (exclusion). Někteří pacienti sami ze studie odstoupí (withdrawal). V ideálním případě by měl být součástí zprávy o RCT seznam pacientů, kteří studii nedokončí spolu s důvody, které k tomu vedly.

Statistická analýza dat (detection). Je zcela zřejmé, že chyba ve finálním zpracování dat diskvalifikuje celou studii.

Zcela správně sestavená zpráva o provedené RCT by měla odpovídat standardu, který byl vytvořen na konferenci CONSORT (18, 130) a nese její jméno. V tomto případě je práce přehledná a kontrola kvality a zvažování vhodnosti jejího zařazení do SR je tak snadnější.

Neexperimentální studie jsou obecně náchylnější ke zkreslení, objektivizace pomocí metod jako je randomizace nebo zaslepení výzkumníků a zkoumaných subjektů není možná. Menší pravděpodobnost zkreslení je u prospektivních nežli u retrospektivních studií. Pro každou problematiku se však hodí jiný přístup, neexistuje standardní model. V některých případech je těžké rozhodnout, jaké uspořádání studie je optimální a tím se značně komplikuje i kvalitativní evaluace již provedených studií. Toto posuzování tak musí být založeno na nepřímých známkách kvality.

Škálování kvality. Byla vytvořena řada škál k posouzení kvality studií, a to jak pro experimentální (83, 131), tak pro observační studie (1, 41). Jejich validita je však sporná. Použití různých skórovacích systémů může vést ke zcela odlišným výsledkům (104, 132). Většina výzkumníků se v současné době kloní spíše k používání individuálních markerů kvality než k aplikaci všezahrnujícího celkového skóre (104).

Vztah kvality studie a jejího výsledku. V dalším kroku je žádoucí zjistit, zda kvalita studie souvisí s publikovaným výsledkem. K tomuto problému lze přistupovat jako ke zvláštnímu případu explorační analýzy v rámci studia heterogenity studií, kdy zjišťujeme zda se jednotlivé studie od sebe kvalitativně významně neliší, event. jak jejich kvalita ovlivňuje výsledek. Můžeme použít následující metody. Vztah kvalita – výsledek lze ozřejmit pomocí [1] jednoduchého *lesního grafu* (forrest plot), ve kterém vyneseme bodový odhad sledovaného účinku každé studie spolu s 95% intervalem spolehlivosti na vodorovnou osu grafu proti skóru kvality na svislé ose. Vliv kvality studií na celkový výsledek MA lze dokumentovat také pomocí [2] *kumulativní MA*, kdy počítáme agregovaný výsledek (pooled estimate) zvlášť po zařazení každé další studie. Postupujeme od nejkvalitnějších k méně kvalitním pracím a v grafu můžeme sledovat vliv kvality na celkový výsledek MA. [3] *Regresní model* nabízí možnost matematicky definovat vztah kvality a výsledku studií. Skóre kvality je do analýzy začleněno ve formě doprovodné konstanty (covariate). Nevýhodou této metody je, že vzhledem k malému počtu studií běžně vkládaných do MA má výsledek regrese většinou malou sílu (38).

Přidělování váhy podle kvality. Po formálním zhodnocení kvality studie a jejího vztahu k výsledku studie je třeba rozhodnout jakým způsobem bude tato informace zohledněna v systematickém přehledu, resp. v matematické syntéze výsledků v rámci meta-analýzy. Jednou z možností je přidělit jednotlivým studiím na základě hodnocení kvality odlišné váhy v rámci

kalkulace agregovaného efektu. Přidělování rozdílných vah jednotlivým studiím patří k obecnému principu MA. Váhy ovšem vycházejí ze statistické přesnosti odhadu zkoumaného efektu (založeném na počtu pacientů a rozptylu odhadu výsledného účinku) nikoli z kvality studie. Skóre kvality by tedy mohlo být dalším parametrem použitým při výpočtu váhy studie. Tento přístup je ovšem sporný, především z výše uvedené kritiky nejednotného použití škálovacích systémů (38). Vyloučení méně kvalitních studií z MA můžeme vnímat jako extrémní formu přidělování váhy (nekvalitní studie získají nulovou váhu). V tomto případě je problematické určení prahu (threshold), při kterém k vyloučení studie přistoupíme.

Rok publikace

Vzhledem k tomu, že indexace článků v online verzi databáze Medline začíná rokem 1966, je tento rok u většiny SR považován za mezní. Většinou to nebývá problém, pouze u některých projektů, by nezařazení staršího výzkumu způsobilo zkreslení, a v tomto případě je nutné sáhnout k tištěné verzi databáze – Index Medicus. Rok publikace, resp. doba ve které byl výzkum prováděn, může mít vliv na některé parametry studie či celkovou kvalitu. Použité metodiky se historicky vyvíjejí, zcela odlišné u starších prací mohou být design, sledované parametry či forma prezentace výsledků. V některých případech je tedy naopak nutné starší studie z analýzy vyloučit.

Jazyk publikace

Jazyková restrikce je uplatňována z pochopitelných praktických důvodů; většinou je studium omezeno na anglicky psanou literaturu. Finančně i organizačně je obtížné zajistit odborné překlady z několika jazyků a zároveň také bývá obtížnější získat plné texty článků v jiných jazycích. Výzkumník se tak ale vystavuje riziku publikačního zkreslení.

Překryv kohort pacientů

Běžně se stává, že je jedna kohorta pacientů zkoumána v několika studiích. Pro provedení SR/MA je nutné zajistit, aby nedošlo k opakovanému vložení téže skupiny pacientů. Pokud je v překrývajících se studiích zkoumán stejný parametr, je třeba vybrat pouze jednu z nich. Do analýzy se většinou zařazuje studie novější, resp. s větším počtem pacientů. Tento přístup však není paušální a například zpracování dat a forma prezentace výsledků (publikovaná statistická

data) může naopak rozhodnout ve prospěch starší práce. Jsou-li vzájemně se překrývající skupiny pacientů použity k analýze jiných parametrů, je možné je bez omezení odděleně začlenit do SR/MA zkoumající tyto skutečnosti.

Počet pacientů ve studii, délka sledování

Počet pacientů ve studii může být důležitý pro rozhodnutí, zda její výsledky do SR zařadit či nikoli. Důvodem je, že asymptotické metody použité při statistické syntéze dat dávají příliš velkou váhu malým studiím a může tak dojít k nežádoucímu zkreslení. Délka sledování pacientů může v některých případech hrát významnou roli. Například u analýzy přežití v prognostických studiích nebo u intervencí, u nichž se efekt projeví po delším čase. Příliš krátká doba sledování tak může nadhodnotit efekt léčby.

Vzájemná podobnost studií

Nalezené studie jsou většinou z hlediska použité léčby nebo sledovaných parametrů heterogenní. Vyskytuje se odlišné dávkování, používány jsou chemicky různé látky se stejným farmakologickým účinkem. Lišit se mohou i diagnostická kritéria, stadia nemoci, zkoumány mohou být choroby stejného orgánu, ale s rozdílnou etiologií atd.

Laboratorní metody mohou být pochopitelně také různorodé – odlišné referenční meze, různý způsob hodnocení histologických preparátů, rozdílné reagenty. Rozdíly bývají i v hodnocených přímých parametrech úspěšnosti léčby (např. přežití bez progresu nemoci, PFS versus celkové přežití, OS) nebo v použití nepřímých ukazatelů (surrogate endpoints), jako jsou např. laboratorní známky aktivity choroby, bez současného klinického korelátu. Ovlivnění celkového výsledku MA těmito skutečnostmi by mělo být zkoumáno při analýze citlivosti, event. v testu heterogenity studií.

Přílišná přísnost uplatňovaná při výběru studií vede ke značnému omezení počtu studií zařazených do SR. Heterogenita je tak omezena, ovšem za cenu menší statistické síly výsledku a rizika, že došlo k vynechání podstatných dat. Naopak, nepřiměřená benevolence může způsobit agregaci nekompatibilních studií.

Získávání údajů z jednotlivých studií

Po identifikaci vhodných studií je třeba vytvořit podklad pro finální verzi systematického přehledu a statistickou agregaci dat, a to tak, že ze studií jsou získávána (extrahována) data podle předem definovaného postupu. V tomto oddíle stručně popíše základní návod pro postup získávání jednotlivých údajů.

Z jednotlivých prací jsou získávány údaje identifikující studii (autor, název, rok), informace popisující soubor pacientů, základní parametry metodiky studie, výsledky a další relevantní data. Některé z těchto informací slouží k posouzení kvality studie, jiné přímo k syntéze výsledků.

Cílem je získání dat, která jsou *spolehlivá, validní a nezkršená*. Postup sběru dat by měl být naplánován a popsán v protokolu systematického přehledu. Tento postup by měl být ověřitelný a reprodukovatelný.

Spolehlivost je odrazem míry konzistence měření. Můžeme ji hodnotit na několika úrovních. Spolehlivost hodnocení jednoho výzkumníka (*intra-rater reliability*), která se projeví tak, že stejný objekt je daným výzkumníkem opakovaně hodnocen vždy stejně. Spolehlivost testu (*test-retest reliability*) ukazuje, zda je hodnocení identické i při opakovaném použití daného testu a spolehlivost hodnocení jednotlivými výzkumníky (*inter-rater reliability*), kdy je hodnocení konzistentní napříč výzkumným týmem. Možnosti zvýšení spolehlivosti získání relevantních údajů jsou uvedeny v tabulce 2.5.

- Před zahájením studie připravit a prověřit formuláře určené pro zaznamenávání získaných údajů.
- Připravit podrobnou instruktážní příručku a pravidla pro každý testovací formulář.
- Zajistit školení pro všechny členy týmu.
- Posoudit spolehlivost porovnáním jednotlivých výzkumníků (*inter-rater reliability*).
- Průběžně revidovat pravidla a instrukce a zopakovat školení, využít zkušenosti a názory jednotlivých členů týmu.
- Vypracovat pravidla přibírání a postup proškolení nových členů.

Tabulka 2.5 - Možné způsoby zvýšení spolehlivosti získávání dat z jednotlivých publikací.
Převzato a adaptováno z Pettiti et al.(145)

Výzkumníci pověřeni získáváním údajů musí být náležitě poučeni o tom jaká data a jakým způsobem mají získat. I přes řádné proškolení může docházet k chybám. Na prvním místě je prostá lidská chyba (překlep, přehlédnutí), dále se může stát, že požadované údaje jsou uvedeny v textu na několika místech (souhrn, výsledky, tabulky, diskuse), v detailech se mohou lišit a není lhostejné, ze kterého z nich jsou získány. Další nepřesnost při sběru dat může vzniknout v případě, že požadovaný údaj není v textu explicitně uveden, a je třeba určitého úkonu k jeho získání (výpočet, viz např. oddíl o získávání dat o přežití).

Validita informace je odrazem její pravdivosti. Ukazuje zda sledovaný parametr skutečně odpovídá dané reálné veličině. Validita studie, resp. jejího výsledku pozitivně koreluje s kvalitou studie; čím kvalitněji je studie provedena, tím validnější výsledky získáme.

Zkreslení. Kvalita systematického přehledu závisí na mnoha faktorech. Jedním z nich je minimalizace zkreslení, což se rovná systematické chybě narušující pravdivost předkládaných údajů a vedoucí tak k chybným závěrům (viz výše). Pokud se stane chyba ve sběru dat, je těžké ji následně opravit pomocí analytických metod. Při sběru dat z již identifikovaných studií hrozí nebezpečí několika zkreslení. Zaujetí výzkumníka, který záměrně či nevědomě ovlivňuje shromažďované informace. Je třeba dávat pozor hlavně u výzkumníků, kteří veřejně zastávají vyhraněný názor na danou problematiku. Finanční zainteresovanost na výsledku vyznívajícím v určitém duchu také poškozují neustranost výzkumníka. Práce na extrakci dat může být nepříznivě ovlivněna i faktem, že daný článek byl publikován v prestižním časopise, nebo jej publikovala významná vědecká skupina a výzkumník mu tak na úkor jiných článků věnuje více pozornosti.

Prevence zkreslení vzniklého při sběru dat vychází ze stejných principů jako zaslepení u RCT. Publikace jsou „anonymizovány, tj. pracovník získávající data nezná autory publikace, pracoviště, časopis a zdroj financování výzkumu, eventuelně zemi původu (122, 167). V některých případech není možné dokonalé zaslepení, zkušení pracovníci např. podle charakteru písma poznají z jakého časopisu článek pochází. V tomto případě je optimální angažovat nezávislé pracovníky.

Dále je vhodné oddělení extrakce dat z metodické sekce, která slouží k posouzení kvality studie od práce na shromažďování výsledků. Úkoly mohou být přiděleny různým členům týmu

nebo může být rozdělení časové, tj. extrakce dat z různých částí studie probíhá v odlišných časových intervalech a na jiné formuláře (83).

Statistické metody používané při meta-analýze

Hlavním cílem meta-analýzy je kvantifikace sdělení systematického přehledu. V tomto oddíle popisují základní parametry používané ke znázornění velikosti účinku vhodné k syntéze v rámci meta-analýzy společně s používanými statistickými metodami. Zvláštní pozornost věnují testům statistické heterogenity studií.

Parametry popisující velikost účinku používané při kvantitativní syntéze prostřednictvím meta-analýzy

Přítomnost parametrů odpovídajících velikosti účinku (effect size) sledované veličiny v každé studii je podmínkou jejich kvantitativní syntézy. Nejdříve zmíníme data *binární*, pomocí kterých lze vyjádřit dva různé stavy jedné dané veličiny, například zda pacient žije/zemřel, choroba je přítomna/není přítomna. *Spojitě* proměnné používáme v situacích, ve kterých sledovaná veličina nabývá různých hodnot na kontinuální škále měření (hodnoty krevního tlaku, hladiny látek v séru, plicní funkce, puls, váha atd.). Použití *kategorických* (ordinálních) dat se často používá pro stanovení závažnosti onemocnění (grading, staging).

Binární nekomparativní parametry

Většina klinického lékařského výzkumu je založena na srovnání (komparaci) dvou a více skupin subjektů (nemocní/zdraví, živí/zemřelí). Existují však situace, kdy je cílem popis stavu (deskripce). V této situaci se používají binární nekomparativní veličiny šance (odds) a četnost (incidence).

Šance (odds)

Tato veličina se používá u nekontrolovaných studií (non-controlled trials), ve kterých jsou parametry pacientů porovnávány pouze s historickými kontrolami. Při provádění meta-analýzy zanedbáváme výsledky historických kontrol, matematicky tedy nesrovnáváme dvě skupiny (na rozdíl od podílu šancí, viz níže), jde o syntézu údajů v rámci jedné skupiny. Při vlastní agregaci dat v rámci MA používáme přirozený logaritmus šance a jeho rozptylu.

$$\text{Přirozený logaritmus (log) šance: } \ln(odds) = \ln\left(\frac{a}{b}\right), \quad (0.1)$$

$$\text{odhad jeho rozptylu: } \text{var}(\ln(odds)) = \frac{1}{a} + \frac{1}{b}, \quad (0.2)$$

$$\text{a 95\% interval spolehlivosti: } 95\% \text{ CI } (\ln(odds)) = \ln(odds) \pm 1.96 \times \sqrt{\text{var}(\ln(odds))}, \quad (0.3)$$

kde a a b jsou počty pacientů, u nichž se sledovaná událost vyskytla, resp. nevyskytla.

Incidence

Používá se ke sledování výskytu daného jevu v populaci, při agregaci se používá logaritmické měřítko.

$$\text{Log incidence: } \ln(incidence) = \ln(d / q), \quad (0.4)$$

$$\text{odhad rozptylu: } \text{var}(\ln(incidence)) = 1 / d, \quad (0.5)$$

kde d je počet událostí v průběhu q osoba-roků (person-years). Interval spolehlivosti lze spočítat stejným způsobem jako u šance, dle vzorce (0.3).

Binární komparativní parametry

Při srovnávání dvou a více skupin subjektů, kdy je možné sestavit četnostní (kontingenční) tabulku (tabulka 2.6, 2.7) používáme nejčastěji k popisu výsledků tyto binární komparativní parametry: poměr šancí (odds ratio, OR), relativní riziko (relative risk, rate ratio, relative rate, RR), rozdíl rizik mezi skupinami (risk difference, RD) a parametr uplatňovaný především v klinické praxi - NNT (number needed to treat).

	negativní výsledek (úmrtí)	pozitivní výsledek (přežití)	CELKEM
testovaná léčba	a	b	g
placebo (kontrola)	c	d	h
CELKEM	e	f	n

Tabulka 2.6 – Modelová kontingenční tabulka vytvořená k zobrazení výsledku experimentálních studií (např. RCT).

	onemocnění přítomno (případy)	bez onemocnění (kontroly)	CELKEM
expozice ano	a	b	g
expozice ne	c	d	h
CELKEM	e	f	n

Tabulka 2.7 – Modelová kontingenční tabulka vytvořená k zobrazení výsledku observačních studií (např. u studie případů a kontrol).

Podíl šancí

Podíl šancí (odds ratio, OR) se spočítá podle vzorce: $OR = \frac{ad}{bc}$, (0.6)

kde a, b, c, d odpovídají hodnotám v kontingenční tabulce (tabulka 2.6, 2.7).

Poměr šancí menší než jedna znamená, že testovaný léčebný postup je účinnější než placebo, resp. že daná expozice zvyšuje riziko onemocnění. Pokud je hodnota větší než jedna, je tomu naopak. Při kombinování OR z různých studií je opět dobré použít jeho přirozený logaritmus. Po zlogaritmování se totiž rozložení hodnot blíží normálnímu.

Rozptyl: $\text{var}(\ln(OR)) = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$ (0.7)

Interval spolehlivosti lze spočítat stejně jako u šance, dle vzorce (0.3).

Relativní riziko

Hodnotu relativního rizika (RR) lze zjistit tak, že je pravděpodobnost vzniku události (úmrtí) v experimentální skupině dělena pravděpodobností vzniku události ve skupině kontrolní:

$RR = (a / (a + b)) / (c / (c + d))$. (0.8)

Rozptyl: $\text{var}(\ln(RR)) = \frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}$. (0.9)

Při agregaci dat z více studií se opět používá přirozený logaritmus těchto hodnot.

Interpretace je podobná jako u OR, u vzácných (zřídka se vyskytujících se onemocnění) se OR a RR téměř rovnají.

Rozdíl rizik mezi skupinami

$$\text{Rozdíl rizik (RD) je definován vzorcem: } RD = (a / (a + b)) - (c / (c + d)) \quad (0.10)$$

RD se dá interpretovat jako rozdíl mezi pravděpodobnostmi vzniku události ve dvou skupinách rozptyl této hodnoty vypočítáme:

$$v_{RD} = \frac{p_1(1-p_1)}{n_1} + \frac{p_2(1-p_2)}{n_2}, \quad (0.11)$$

kde p_1 a p_2 jsou pozorované četnosti sledované události v experimentální a kontrolní skupině, n je počet pacientů. *RD* reprezentuje dopad léčby nebo expozice na počet událostí v rámci celé populace. Tento parametr se liší od *OR* a *RR* tím, že zohledňuje prevalenci.

NNT (number needed to treat)

Další způsob vyjádření efektu léčby je použití parametru, který nemá český ekvivalent a i v našich podmínkách se používá jeho anglický název – number needed to treat (NNT). NNT je reciproční hodnota *RD*, a vypočítáme ji podle vzorce:

$$NNT = \frac{1}{RD} = \frac{1}{(a / (a + b)) - (c / (c + d))}. \quad (0.12)$$

V klinických studiích je tento parametr definován jako počet pacientů, kteří musí být léčeni daným postupem, tak aby byla odvrácena jedna negativní událost, tj. např. úmrtí pacienta nebo propuknutí nemoci. Čím menší je toto číslo, tím je léčba účinnější. NNT je oblíbený parametr u kliniků, protože je snadno klinicky pochopitelný. Pro kombinování v MA je NNT nevhodný, lze ho však zjistit z výsledku MA.

Zde vyjmenované parametry jsou ty, které jsou používány nejčastěji. Detailněji je problematika zpracována např. Fleissem et al.(51).

Při rozhodování, který parametr zvolit k hodnocení velikosti účinku, je nutné se zamyslet nad tím, zda je parametr [1] statisticky přiměřený dané situaci, [2] dobře se s ním pracuje a [3] přináší relevantní klinickou informaci. V meta-analýze RCT bývá pro srovnávání odhadu léčebných účinků vhodný např. poměr šancí (odds ratio, *OR*), zatímco u observačních studií je ke srovnání míry rizika vzniku sledované skutečnosti běžné použití relativního rizika (relative risk, *RR*).

Spojité data

Při měření spojitých dat je důležitý výběr použité škály. Pokud je škála stejná u všech studií, syntéza je nekomplikovaná, stejně jako interpretace získaného výsledku. Jsou-li škály v jednotlivých studiích rozdílné, je nutné hodnoty transformovat na škálu standardní. Tento krok může do analýzy vnést zkreslení a zároveň znesnadňuje následnou klinickou interpretaci výsledku. Dalším úskalím je, že rozložení dat může být určitým způsobem pokřiveno (skewed), data často „ujíždějí“ do pozitivních hodnot. Určitým řešením je, stejně jako v případě binárních parametrů, použít při agregaci přirozený logaritmus jednotlivých veličin.

Zobrazení dat s použitím původní škály

Základním parametrem je rozdíl průměrů (mean difference).

Míra efektu léčby (X) je dána vzorcem:
$$X = \mu_t - \mu_c, \quad (0.13)$$

kde μ_t a μ_c jsou průměrné odpovědi v experimentální (léčené) a kontrolní skupině.

Rozptyl je dán vzorcem:
$$\text{var}(X) = \sigma^2(1/n_t + 1/n_c), \quad (0.14)$$

kde n_t a n_c jsou velikosti experimentálního, resp. kontrolního souboru, σ^2 je rozptyl společný oběma skupinám (je běžně odhadován ze standardní odchylky).

Zobrazení dat s použitím standardizované škály

Velikost účinku v daném experimentu je definována:
$$d = (\mu_t - \mu_c) / s^* \quad (0.15)$$

kde μ_t a μ_c jsou průměry u experimentální a kontrolní skupiny, s^* je odhad standardní odchylky studie, d je standardizovaný rozdíl průměrů (standardized mean difference).

V případě, že předpokládáme normální rozložení hodnot, pak je rozptyl dán vzorcem:

$$\text{var}(d) = \frac{n_t + n_c}{n_t n_c} + \frac{d^2}{2(n_t + n_c)}, \quad (0.16)$$

kde n_t a n_c jsou počty subjektů v experimentální a kontrolní skupině.

V případě, že jsou obě skupiny velké a populační rozptyly stejné, pak můžeme rozptyl aproximovat (51):

$$\text{var}(d) = \frac{(n_t + n_c)}{n_t n_c} \quad (0.17)$$

Pokud není rozdělení dat normální, je třeba použít neparametrické testy (67).

Kategorická data

Pokud provádíme syntézu kategorických dat (např. grading) je jednou z možností transformace výsledků tak, abychom získali „binární výstup“, tj. dvě odlišné kategorie (194). Pro každou studii pak spočítáme logaritmus OR, se kterým dále pracujeme stejně jak bylo popsáno výše.

Popis jednotlivých statistických metod

Výsledkem meta-analýzy (MA) je odhad agregované hodnoty velikosti účinku dané veličiny (effect size) a míra variability této hodnoty - reprezentovaná rozptylem, standardní chybou nebo intervalem spolehlivosti. Meta-analytické metody je možno použít také k testování hypotéz: např. testujeme přítomnosti a/nebo příčinu heterogenity studií. Meta-analýza může mít několik podob, například může jít o meta-analýzu [1] *individuálních patientských dat*, [2] *s chybějícími daty*, [3] *vzešlá z kombinování různých typů dat*, [4] *výsledků epidemiologických a observačních studií* a [5] *klasickou meta-analýzu experimentálních studií (RCT)*, [6] *nebo dat o přežití*, [7] *eventuelně meta-analýzu kumulativní*.

Vlastní statistické metody sloužící k agregaci dat patří do dvou základních skupin:

[1] **model pevných/fixních efektů** (fixed-effect model) a [2] **model náhodných efektů** (random-effect model). V případě pevných efektů se závěr MA odvíjí od výsledků posuzovaných, tj. skutečně provedených studií. Naopak, model náhodného efektů je založen na předpokladu, že studie jsou náhodným vzorkem hypotetického souboru studií. Jednotlivé základní metody vycházející z *fixního modelu* jsou: [1] Mantel-Haenszelova metoda (126), [2] Petova metoda (147), [3] *obecné metody založené na rozptylu (general variance-based methods)* (196) a [4] *metody k určení intervalu spolehlivosti* (151). Zástupcem *modelu náhodných efektů* je metoda DerSimonian-Lairdova (37).

Výsledek při použití modelu fixních efektů ukazuje, zda měl zkoumaný postup, či expozice vliv na cílovou populaci. Interval spolehlivosti celkového sumárního výsledku bere v úvahu variabilitu v rámci jednotlivých studií, nikoli však variabilitu mezi studiemi.

Model náhodných efektů zjišťuje, zda bude zkoumaný postup „v průměru“ efektivní, tj. otázka je zaměřena do budoucnosti. Model vychází z předpokladu, že použité studie jsou vzorkem většího souboru studií a zohledňuje také variabilitu mezi nimi. Tento model dává relativně vyšší váhu malým studiím a zároveň je konzervativnější, tj. interval spolehlivosti je širší než v případě modelu fixních efektů. Někteří výzkumníci preferují tento model (52), protože považují zkoumanou otázku za vhodnější. Kritici naopak označují předpoklad existence hypotetického souboru studií za zavádějící (146, 188).

V případě, že jsou studie homogenní, budou výsledky obou testů velmi podobné. Velké rozdíly se objeví při heterogenitě (20), což je dáno tím, že u modelu náhodných efektů jsou váhy studiím přidělovány také podle jejich rozptylu v rámci celého souboru studií (malé i velké studie mohou mít relativně stejné váhy), naopak u fixního modelu je velikost vah dána pouze velikostí studie a nikoli tím jak se liší od ostatních.

V případě heterogenity studií, tj. tam, kde hrozí největší diskrepance výsledků při použití jednotlivých metod, je ale zásadní zjistit příčinu heterogenity a s tou dále pracovat. Volba metody agregace dat, je v takovém případě sekundární.

Mantelova-Haenszelova metoda

Mantelova-Haenszelova metoda (M-H) byla původně určena ke kombinování poměrů šancí (OR) u stratifikovaných studií případů a kontrol. V meta-analýze se používá podobně, tj. k syntéze OR .

$$\text{Agregovanou hodnotu } OR \text{ vypočítáme podle vzorce: } OR_{mh} = \frac{\sum_{i=1}^k (w_i \times OR_i)}{\sum_{i=1}^k w_i}, \quad (0.18)$$

kde OR_{mh} je agregovaný OR ze všech studií, k je počet studií a OR_i je poměr šancí u i -té studie, který lze vypočítat dle vzorce (0.6).

$$\text{Váha } i\text{-té studie se spočítá: } w_i = \frac{1}{\text{var}(OR_i)}, \quad (0.19)$$

$$\text{kde } \text{var}(OR_i) = \frac{n_i}{b_i \times c_i}, \quad (0.20)$$

a kde n_i , b_i , c_i vychází z hodnot v kontingenční tabulce (tabulka 2.6, 2.7).

$$\text{Interval spolehlivosti lze zjistit podle vzorce: } 95\% \text{ CI} = e^{\ln(OR_{mh}) \pm 1.96 \sqrt{\text{var}(OR_{mh})}} \quad (0.21)$$

Výhodou této metody jsou poměrně optimální statistické vlastnosti a velká statistická síla. Širšímu použití také napomáhá, že je tento výpočet obsažen ve většině statistických programů. Naopak, nevýhodou je nutnost používání kontingenční tabulky pro každou studii a nejsou-li údaje pro její vytvoření k dispozici, je nutné studii z analýzy vyřadit, což může vést ke zkreslení výsledku. Toto je problém hlavně u neexperimentálních studií. Dále při této metodě není zohledněn vliv rušivých proměnných (věk, pohlaví, stádium nemoci atd).

Peto metoda

Metoda dle Peta je modifikací metody M-H, také vychází z modelu fixních efektů a hodí se například pro kombinaci poměrů šancí. Výsledný OR získáme výpočtem:

$$OR_p = e^{\sum_{i=1}^k (O_i - E_i) / \sum_{i=1}^k \text{var}(OR_i)}, \quad (0.22)$$

kde OR_p je agregovaný Peto podíl šancí (Peto odds ratio), O_i je pozorovaný (observed) počet událostí, E_i je očekávaný (expected) počet událostí, který zjistíme ze vzorce:

$$E_i = \frac{(e_i + g_i)}{n_i}, \quad (0.23)$$

kde e_i , g_i , n_i jsou údaje z kontingenční tabulky (tabulka 2.6, 2.7).

$$\text{Rozptyl zjistíme: } \text{var}(OR_i) = \frac{(E_i \times f_i \times h_i)}{n_i \times (n_i - 1)}, \quad (0.24)$$

kde f_i , h_i jsou další údaje z kontingenční tabulky (tabulka 2.6, 2.7).

$$\text{Interval spolehlivosti zjistíme výpočtem: } 95\% \text{ CI} = e^{\ln(OR_p) \pm 1.96 \sqrt{\sum_{i=1}^k \text{var}(OR_i)}} \quad (0.25)$$

Jak již bylo uvedeno výše, jedná se o modifikaci M-H metody, lze ji však použít i v případě že v kontingenční tabulce jsou u některých položek nulové hodnoty. Peto metoda je výpočetně jednodušší, ale tím její výhody končí a nevýhody se překrývají s metodou M-H.

Metoda založená na analýze rozptylu

Tato metoda patří mezi nejstarší meta-analytické přístupy syntézy dat, poprvé byla popsána Birgem a Cochranem ve 30. letech 20. století. Vychází z jednoduchého konceptu: výsledku každé studie je přidělena váha vycházející z její přesnosti (což je negativně proporcionalní k rozptylu jejího výsledku). Obecně je její použití vhodné například pokud pracujeme s rozdíly rizik (difference measure). Základní vzorec je:

$$RD_s = \frac{\sum_{i=1}^k (w_i \times RD_i)}{\sum_{i=1}^k w_i}, \quad (0.26)$$

kde RD_s je odhad souhrnného rozdílu rizik (rate difference) a w_i je váha i -té studie, kterou lze spočítat pomocí vzorce: $w_i = \frac{1}{\text{var}(RD_i)}$. (0.27)

$$\text{Interval spolehlivosti získáme: } 95\%CI = RD_s \pm 1.96 \times \sqrt{\text{var}(RD_s)}, \quad (0.28)$$

$$\text{var}(RD_s) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

kde

V případě, že jsou výsledné efekty uváděny jako poměr šancí (OR), nemá smysl tuto metodu používat a je lepší použít metody uvedené výše. Tento postup je také teoretickým východiskem pro následující metodu.

Metoda založená na analýze rozptylu vycházející z intervalu spolehlivosti

Ke zjištění agregovaného účinku pomocí této metody je třeba získat odhad relativního rizika (RR). Interval spolehlivosti je použit k získání odhadu rozptylu střední hodnoty u každé studie. Používá se především k agregaci dat z neexperimentálních studií. Na rozdíl od

předchozích metod není v tomto případě nutné vytvářet kontingenční tabulku pro každou studii, zároveň jsou zohledněny rušivé faktory.

Odhad agregovaného rizika (RR_s) zjistíme výpočtem:

$$\ln(RR_s) = \frac{\sum_{i=1}^k w_i \times \ln(RR_i)}{\sum_{i=1}^k w_i}, \quad (0.29)$$

$$\text{kde } w_i = \frac{1}{\text{var}(RR_i)}, \quad (0.30)$$

a RR_i je odhad relativního rizika v i -té studii.

Rozptyl zjistíme z intervalu spolehlivosti s pomocí vzorce:

$$\text{var}(RR_i) = \left[\frac{\ln(RR_u / RR_l)}{1.96} \right]^2 \quad (0.31)$$

kde RR_u , RR_l jsou horní a dolní mez intervalu spolehlivosti.

V případě, že v publikaci není dostatek údajů k získání intervalu spolehlivosti je možné ho odhadnout pomocí metod uvedených v následujícím oddíle. Dojde-li však při tomto výpočtu k chybě, je následné zkreslení celkového výsledku významné. V tomto případě by měla být provedena analýza senzitivity, tj. několik variant meta-analýzy, v nichž by byly postupně začleněny studie, u kterých byl interval spolehlivosti odhadnut a také studie, ve kterých byly tyto údaje uvedeny explicitně. Následně je pak posouzeno ovlivnění výsledku MA použitím odhadu intervalu spolehlivosti.

DerSimonian- Lairdova metoda

DerSimonian-Lairdova (DSL) metoda (37) je nejpoužívanějším přístupem vycházejícím z modelu náhodných efektů. Ve srovnání s metodami, které jsou založeny na modelu fixních efektů, je tato metoda výpočtově náročnější. V otázce oprávněnosti jejího použití nepadá obecná shoda. Metody náhodných efektů dávají obecně větší váhu malým studiím, což může vyústit ve zkreslení tím, že horší (obecně menší) studie dostávají více prostoru.

Pokud jsou výsledky studií ve formě OR , pak k výpočtu agregovaného OR_{dl} lze použít tento vzorec:

$$\ln(OR_{dl}) = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* \times \ln(OR_i)}{\sum_{i=1}^k w_i^*} \quad (0.32)$$

kde OR_{dl} je DSL odhad agregovaného OR , w_i^* je DSL váha přidělená každé studii a OR_i poměr šancí v i -té studii.

Váhy jsou odhadovány podle těchto vzorců:

$$w_i^* = \frac{1}{[D + (1/w_i)]}, \quad (0.33)$$

kde w_i je váha i -té studie a lze ji zjistit dle vzorců (0.19) a (0.20),

$$D = \frac{[Q - (S - 1)] \times \sum_{i=1}^k w_i}{[(\sum_{i=1}^k w_i)^2 - \sum_{i=1}^k w_i^2]}, \quad (0.34)$$

kde S je celkový počet studií a

$$Q = \sum_{i=1}^k [w_i \times (\ln(OR_i) - \ln(OR_{mh}))], \quad (0.35)$$

kde OR_i je poměr šancí v i -té studii a OR_{mh} souhrnný poměr šancí vypočítaný metodou M-H, dle vzorce (0.18).

$$\text{Odhad intervalu spolehlivosti lze zjistit ze vzorce: } 95\%CI = e^{\ln(OR_{dl}) \pm 1.96 \times \sqrt{\text{var}_s^*}} \quad (0.36)$$

$$\text{kde } \text{var}_s^* = \sum_{i=1}^k w_i^* \quad (0.37)$$

Statistické testy heterogenity studií

Pro sloučení výsledků studií je nutný předpoklad jejich určité statistické i faktické homogenity, tj. lze předpokládat, že všechny studie zkoumají stejný populační znak a

dokumentované rozdíly bodových odhadů jsou dány pouze náhodnou variabilitou (sampling error). K ověření této hypotézy používáme testy heterogenity, resp. homogenity, které jsou založeny na sumě vážených rozdílů mezi souhrnným výsledkem a výsledky jednotlivých studií. Nejpoužívanější, tzv. Cochranova, **statistika Q** je popsána následujícími vzorci:

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (X_i - \bar{X})^2, \quad (0.38)$$

kde k je počet zkoumaných studií, X_i je odhad účinku v i -té studii a

$$\bar{X} = \frac{\sum_i w_i X_i}{\sum_i w_i}, \quad (0.39)$$

kde \bar{X} je vážený koeficient odhadu účinku, w_i je váha přiřazená dané studii, a většinou je rovna obrácené hodnotě rozptylu (var_i) z odhadu účinku i -té studie.

Sloučením vzorců (0.38) a (0.39) lze získat souhrnný výraz:

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i X_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^k w_i X_i)^2}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (0.40)$$

Rozložení Q statistiky je přibližně ekvivalentní χ^2 rozložení s $k-1$ stupni volnosti při platnosti nulové hypotézy, tj. jsou-li studie homogenní. U alternativní hypotézy předpokládáme, že se alespoň jedna studie významně liší od ostatních.

Interpretace výsledku testu je problematická, a to z následujících důvodů. [1] Statistická síla testů heterogenity je ve většině případů malá kvůli nízkému počtu kombinovaných studií, což znamená, že heterogenita může být přítomna, přestože Q statistika nevychází signifikantní na běžné hladině signifikance. Ke zmenšení tohoto rizika se tedy při MA používá přísnější cut-off pro signifikanci, a to 10% (0.10) spíše než 5% (0.05) (50). Naopak [2] pokud jsou počty pacientů v jednotlivých studiích velké, může být nulová hypotéza, tj. homogenita studií, odmítnuta přestože se efekty jednotlivých studií příliš vzájemně neliší. Dále může mít vliv na výsledek testu heterogenity [3] design studie, resp. různá zkrácení. Pokud došlo ve všech studiích k podobným chybám, mohou se jevit vzájemně podobnější, na druhou stranu je-li každá studie

zatížena zcela rozdílným pochybením, zvyšuje se heterogenita souboru studií, přestože zkoumají tentýž parametr (tabulka 2.8).

- Kriteria pro vyloučení, resp. zahrnutí pacienta do studie
- Zařazení pacientů v různé fázi onemocnění, ač jsou formálně stejná selekční kritéria
- Variabilita intervence (léčby) u kontrolní či experimentální skupiny (dávkování, časování, typ léku)
- Širší variabilita v léčbě pacientů (jiná podpůrná terapie, různé podmínky pro léčbu pacientů)
- Rozdíly v měření výsledných efektů (rozdílná délka sledování, dřívější ukončení studie pro jasný průkaz efektu jednoho z postupů, rozdílně definované výstupy)
- Rozdíly v analýze dat
- Variabilita v kvalitě designu studie a jejím provedení

Tabulka 2.8 – Parametry, ve kterých se mohou lišit formálně stejné studie; příklad randomizovaných kontrolovaných studií. Převzato a adaptováno ze Sutton et al. (136).

Při častěji prováděné *analytické meta-analýze*, při které výzkumný tým usiluje o zjištění agregovaného odhadu sledovaného účinku tak, aby přispěl k vyřešení rozporů mezi výsledky jednotlivých studií, komplikuje detekce heterogenity studií dokončení celého projektu.

Naopak *explorativní meta-analýza* vychází z rozdílnosti studií při zkoumání moderujících faktorů, které ukazují podmínky za jakých je daná intervence účinná.

Jasná doporučení stanovující stupeň heterogenity, při kterém lze ještě syntézu provést, neexistují. V každém případě by měli mít výzkumníci na paměti, že meta-analýza by neměla být slepě aplikovaná statistická metoda, ale pokus o rozumnou kvantitativní syntézu relevantních dat. Není-li to možné, je třeba to přiznat a nepokoušet se slučovat neslučitelné. I toto zjištění může být cenným výstupem systematické agregace publikovaných údajů a může stimulovat další výzkum v dané oblasti.

Analýza citlivosti

Analýza citlivosti (sensitivity analysis) se zaměřuje na robustnost výsledků při změně určitých parametrů analýzy. Je vhodná k reflexi všech zásadních rozhodnutí, která byla udělána v průběhu sestavování SR/MA. Princip této analýzy spočívá v postupném provádění MA se zařazením různých studií a sledování změny výsledku MA, tj. test senzitivity výsledku ke vstupním kritériím (studie, o jejichž začlenění do MA existují pochyby, nepublikované studie,

studie s horší metodologickou kvalitou, vliv různé metodiky při přiřazování váhy jednotlivým studiím atd.).

Meta-analýza dat o přežití

V následujícím textu rozebírám jednotlivé postupy použitelné při meta-analýze dat o přežití a metody odhadu údajů nutných k MA pokud nejsou explicitně v textu výzkumných zpráv uvedeny. Samotnou analýzou přežití se detailně zabývají práce jiných autorů (30, 124). Zvláštní oddíl věnuji této problematice proto, že její pochopení bylo nutné k provedení SR/MA imunohistochemických prognostických markerů u ependymomů, které je detailně popsáno v kapitole 3.

Analýza přežití patří mezi metody, které se analyticky věnují historii událostí, tj. obecně řečeno se zabývají studiem pohybu subjektů v čase mezi určitými stavy. Jsou zaznamenávány přechody z jednoho stavu do druhého (události, events), a délka jejich trvání (time-to-event) (69). V případě analýzy přežití je za událost považováno úmrtí pacienta, resp. recidiva onemocnění. Analýzu přežití komplikuje tzv. cenzorování, tj. v průběhu studie se měnící počet zkoumaných jedinců. Existují dva druhy cenzorování, a to cenzorování zprava, které lze vysvětlit tak, že některé události nastanou až po okamžiku skončení sledování jedince (studie skončila, nebo jedinec zemřel eventuelně přestal být sledován) a cenzorování zleva, kdy skutečná doba bez události je kratší než ta, kterou je možné zjistit.

Popis jednotlivých metod

Jak bylo výše uvedeno, analýza přežití se od ostatních dříve zmíněných postupů liší ve dvou bodech, a to tím, že počítá s dobou trvání určitého stavu a musí zohledňovat cenzorování. Volba jednoho z následujících postupů je dána především dostupností a typem dat ve zpracovávaných studiích.

Hazard ratio (*HR*), popisující přežití pacientů, je optimálním parametrem pro zpracování v MA. Odráží míru rozdílu mezi dvěma křivkami přežití, a to v celém jejich průběhu a reflektuje cenzorování. Jinými slovy reprezentuje celkovou změnu rizika výskytu sledované události během doby sledování. Při agregaci dat v MA lze tento parametr přímo začlenit do některé

metody modelu fixních nebo náhodných efektů. Hlavním problémem je, že HR a jeho rozptyl často ve výsledcích studií chybí a je nutné je odhadovat z údajů, které jsou k dispozici.

„**Logrank“ poměru šancí** je určen k testování hypotézy, že porovnávané skupiny pochází z pohledu přežití z identické populace, tj. přežití se v porovnávaných skupinách signifikantně neliší. Výstupem testu je potvrzení nebo vyvrácení této hypotézy, a nevyplývá z něho míra rizika úmrtí. Postupovat lze následovně. [1] Dobu sledování rozdělíme na intervaly, které budou identické napříč všemi sledovanými studiemi. [2] Zjistíme pozorovaný minus očekávaný počet úmrtí (O-E) pro každou skupinu a každý časový interval. [3] Sečteme hodnoty O-E a jejich rozptyl napříč všemi studiemi pro každý časový interval zvlášť a toto číslo vydělíme druhou odmocninou sumárního rozptylu.

Metoda agregované míry přežití, která byla popsána Coplenem et al. (33), slučuje individuální parametry přežití v každé studii v daném časovém bodě a je definována vzorcem:

$$P_t = \frac{\sum_{i=1}^k (S_{it} W_{it})}{\sum_{i=1}^k W_{it}}, \quad (0.41)$$

kde P_t je agregovaná míra přežití v daném časovém bodě, tj. poměr přežívajících pacientů v bodě t , S_{it} je míra přežití v čase t v i -té studii, W_{it} je převrácená hodnota rozptylu hodnoty S_{it} a k je počet studií zařazených do MA.

$$\text{Rozptyl zjistíme: } \text{var}(S_t) = \sum_{i=1}^T \frac{D_t}{N_t(N_t - D_t)}, \quad (0.42)$$

kde T je arbitrárně určený počet časových intervalů rozdělujících dobu sledování pacientů, D_t je počet úmrtí (událostí) v průběhu časového intervalu, N_t je počet pacientů v riziku v průběhu stejného intervalu.

Ve chvíli, kdy zjistíme odhad podílu přežívajících pacientů v jednotlivých studiích v daných časových intervalech, je možné studie kombinovat pomocí metod fixního nebo náhodného efektu. Výstupem bude poměr rizik (RD) nebo poměr šancí (OR).

Huninkova-Wongova metoda (75) kombinuje data o přežití, přizpůsobené (adjustované) rozdílům způsobeným nevyvážeností studií. Metoda je vhodná i ke kombinování

výsledků observačních studií. Postupujeme následovně: [1] Shrňeme dostupná data ve formě tabulky přežití pro každou studii. [2] Odhadneme hazard-rate po každou doprovodnou konstantu (covariate) a výpočet hazard-rate ratio pro každou skupinu, které jsou definovány kombinacemi proměnných (covariate). [3] Zjistíme kombinaci dat k získání odhadu hazard-rate referenční skupiny pro každý interval a [4] vypočítáme hazard-rate a křivky přežití pro každou skupinu.

Iterativní metoda nejmenších čtverců (36) je další možný postup určený pro meta-analytickou syntézu údajů o přežití v různých časových bodech. Je používána především ve chvíli, kdy chybí data k určení HR, a u studií, které se zabývají pouze jednou skupinou (single-arm studies).

Metoda pracující s mírou relativního rizika (192) je založena na porovnání průměrné křivky přežití a křivky pro sledovaný léčebný režim (data získána z jednotlivých studií). Výsledkem jsou indexy pro jednotlivé léčebné režimy. Používá se spíše k identifikaci prognostických markerů než k porovnávání léčebných postupů.

Meta-analyticky lze také agregovat *upravená data o kvalitě přežití* (29). Metoda se používá ke zjištění míry ovlivnění kvality života pacientů toxicitou aplikované léčby. Výstupem výzkumu může být optimalizace léčebných protokolů.

Ideální je použít *individuální patientská data* (IPD) z jednotlivých studií (25). Někteří autoři považují tento postup za jediný správný při sestavování MA, ale jeho aplikace je limitována dostupností potřebných údajů. Vlastní postup při agregaci údajů od jednotlivých pacientů je podobný jako při sestavování analýzy přežití s použitím souhrnných výsledků studií.

Výtah údajů o přežití nutných k provedení meta-analýzy¹

Pro provedení MA je možné použít všechny výše uvedené metody, ale optimální je agregovat odhad přirozeného logaritmu hazard-ratio ($\log HR$) společně s mírou jeho přesnosti (rozptyl, interval spolehlivosti). V publikovaných pracích však tyto údaje často nejsou explicitně

¹ Při práci na této problematice jsem čerpal především z článku publikovaného Parmarem et al., 1998

uvedeny a je nutné je odhadovat z jiných parametrů. $\log HR$ a jeho rozptyl mohou být přímo odhadnuty například z počtů pozorovaných událostí (+ jejich logrank) pro každou skupinu pacientů. Nepřímo lze k odhadu těchto parametrů dojít pokud je k dispozici p hodnota pro logrank, Mantelův-Haenszelův nebo χ^2 test, resp. z Kaplanovy-Meierovy křivky přežití.

Přímý odhad log HR a jeho rozptylu

Existují dvě metody přímého odhadu HR a rozptylu u jednotlivých studií, dle vzorců:

$$\ln(HR_i) = \ln\left(\frac{O_{ri} / E_{ri}}{O_{ci} / E_{ci}}\right) \quad \text{a} \quad \ln(HR_i) = \left(\frac{O_{ri} - E_{ri}}{V_{ri}}\right), \quad (0.43)(0.44)$$

kde u i -té studie je O_{ri} a O_{ci} pozorovaný počet událostí v experimentální a v kontrolní skupině, E_{ri} a E_{ci} logrank očekávaného počtu událostí v experimentální a kontrolní skupině a $1/V_{ri}$ rozptyl $\log HR$ dle Mantela-Haenszela. První z uvedených vzorců odpovídá definici $\log HR$ a je první metodou volby. Významný rozdíl ve výsledném $\log HR$ však bude patrný jen pokud bude počet událostí ve studii malý (např. méně než 25). Rozptyl $\log HR$ je u těchto odhadů dán vzorcí:

$$[(1/E_{ri}) + (1/E_{ci})] \quad \text{a} \quad 1/V_{ri} \quad (0.45)(0.46)$$

Odhady rozptylu zjištěné těmito metodami se opět budou lišit jen pokud je počet událostí malý.

Nepřímý odhad log HR a jeho rozptylu

V případě, že hodnota $\log HR$ je v práci uvedena a jeho přesnost je udána intervalem spolehlivosti, lze číselnou hodnotu rozptylu nepřímou odhadnout ze vzorce:

$$\text{var}(\ln(HR_i)) = \left[\frac{RR_{ui} - RR_{li}}{2\phi^{-1}(1 - \alpha_i / 2)} \right]^2, \quad (0.47)$$

kde RR_{ui} a RR_{li} jsou hodnoty pro horní a dolní mez intervalu spolehlivosti pro $\log HR_i$,

ϕ je kumulativní distribuční funkce normálního rozložení. Pokud je interval spolehlivosti uveden pro HR, pak použijeme přirozený logaritmus jeho mezí a ty dosadíme do vzorce.

V případě, že počítáme s 95% intervalem spolehlivosti, pak bude jmenovatel ve výše uvedeném vzorci roven 2×1.96 .

Obvykle však hodnota HR v publikaci zcela chybí. Nejčastěji uváděná statistika přežití je hodnota p pro testy logrank a Mantelův-Haenszelův test. V_{ri} je možné odhadnout (za předpokladu, že léčebný účinek není příliš veliký a randomizace do skupin je symetrická) jako $O_i/4$, kde je O_i celkový počet událostí v obou skupinách:

$$V_{ri} \approx O_i / 4 \quad \text{a} \quad \frac{O_{ri} - E_{ri}}{\sqrt{V_{ri}}} = \sqrt{\chi_{M-H}^2} = \phi^{-1}(1 - p_i / 2), \quad (0.48)(0.49)$$

kde χ^2 je M-H verze log rank statistiky, p_i je s ní spojená oboustranná hodnota p . Pokud zkombinujeme oba tyto vzorce, získáme:

$$(O_{ri} - E_{ri}) = 1/2 \times \sqrt{O_i} \times \phi^{-1}(1 - p_i / 2). \quad (0.50)$$

Další možný vzorec pro odhad V_{ri} je:

$$V_{ri} = \frac{O_{ri} \times O_{ci}}{O_i}. \quad (0.51)$$

Odhad log HR a jeho rozptylu z křivek přežití

Pokud nejsou údaje pro zjištění odhadů $\log HR$ a jeho rozptylu k dispozici, je možné je odhadnout z publikovaných Kaplanových-Meierových křivek přežití (K-M křivky). Na časové ose grafu vytvoříme T počet nepřekrývajících se intervalů, pro každý interval odhadneme $\log HR$ a „stratifikovaně“ je zkombinujeme tak, abychom získali celkové $\log HR$ pro danou studii.

Konkrétně postupujeme následovně:

Z K-M křivky zjistíme pravděpodobnost přežití pro každou skupinu (větev) studie v předem určených časových bodech ($i = 1, \dots, T$). Zjistíme minimální a maximální dobu sledování (follow-up) a počet pacientů v riziku na začátku daného intervalu a v průběhu intervalu (což zohledňuje cenzorování).

Spočítáme počet živých a v riziku pro každý časový interval. Při tomto kroku je třeba počítat s modelem, který reflektuje cenzorování v průběhu časového intervalu. K tomuto účelu

můžeme použít model vycházející z minimální a maximální doby sledování (181) (viz vzorec (1.55)). Tento model předpokládá, že k cenzorování dochází konstantní rychlostí během daného časového intervalu. Počet pacientů v riziku smrti v experimentální skupině je dán vzorcem:

$$R_{ri}(t) = R_{ri}(t-1) - D_{ri}(t-1) - C_{ri}(t) \quad (0.52)$$

kde je $R_{ri}(t-1)$ počet hodnotitelných pacientů v riziku v průběhu časového intervalu $(t-2, t-1)$, $D_{ri}(t-1)$ je počet událostí (úmrtí, relaps nemoci) v experimentální větvi během časového intervalu $(t-2, t-1)$, $C_{ri}(t-1)$ je počet pacientů cenzorovaných ve výzkumné větvi během časového intervalu $(t-2, t-1)$; totéž platí u kontrolní skupiny. $R_{ri}(0)$ a $R_{ci}(0)$ je celkový počet pacientů v experimentální, resp. v kontrolní skupině, t označuje celý interval, t_s a t_e jeho začátek a konec.

Dále platí, že $D_{ri}(0) = D_{ci}(0) = C_{ri}(0) = C_{ci}(0) = 0$.

Ke zjištění počtu cenzorovaných pacientů během časového intervalu $(t-1, t)$ potřebujeme znát počet živých pacientů, kteří jsou v riziku na začátku intervalu $(t-1, t)$. U experimentální (podobně i kontrolní) skupiny je dán vzorcem:

$$R_{ri}(t_s) = R_{ri}(t-1) - D_{ri}(t-1) \quad (0.53)$$

Předpokládáme-li neinformativní, konstantní míru cenzorování, tj. v průběhu studie je úbytek sledovaných pacientů stále stejný, můžeme počet cenzorovaných pacientů během jednoho časového intervalu $(t-1, t)$ odhadnout pomocí tohoto algoritmu:

N je celkový počet pacientů, F_{min} minimální doba sledování, F_{max} maximální doba sledování, t_s počátek časového intervalu $(t-1, t)$, t_e konec časového intervalu a $R_{ri}(t_s)$ – počet pacientů v riziku na počátku časového intervalu $(t-1, t)$, viz graf 2.2.

Pokud je $t_s \geq F_{min}$ a $F_{min} \leq t_e \leq F_{max}$ pak je počet pacientů cenzorovaných v průběhu časového intervalu $(t-1, t) = \frac{1}{2}x$, za předpokladu, že pacienti jsou cenzorováni konstantní rychlostí v průběhu časového intervalu. S použitím podobnosti trojúhelníků platí:

$$\frac{(F_{max} - t_s)}{R_{ri}(t_s)} = \frac{(t_e - t_s)}{x} \Rightarrow x = R_{ri}(t_s) \frac{(t_e - t_s)}{(F_{max} - t_s)}, \quad (0.54)$$

a z toho vyplývá, že počet pacientů cenzorovaných během časového intervalu $(t-1, t)$ je

$$C_{ri} = R_{ri}(t_s) \left[\frac{1}{2} \frac{(t_e - t_s)}{(F_{\max} - t_s)} \right]. \quad (0.55)$$

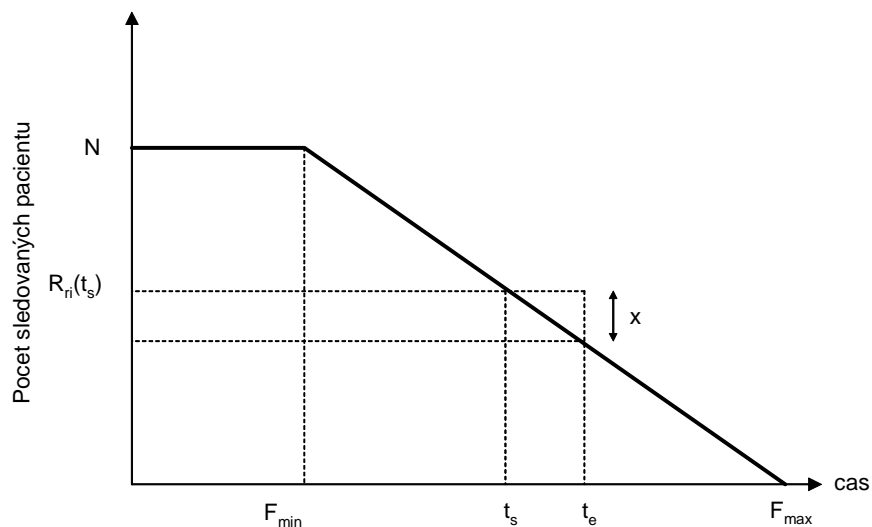
Volba parametrů vzorce:

Pokud je $t_s < F_{\min}$ a $t_e < F_{\min}$ je počet cenzorovaných pacientů = 0.

Pokud je $t_s < F_{\min}$ a $F_{\min} < t_e < F_{\max}$ pak dosadíme $t_s = F_{\min}$, dle (84).

Pokud $t_s < F_{\min}$ a $t_e > F_{\max}$, pak dosadíme $t_s = F_{\min}$ a $t_e = F_{\max}$, dle (84).

Pokud $t_s > F_{\min}$ a $t_e > F_{\max}$, pak dosadíme $t_e = F_{\max}$, dle (84).



Graf 2.2 – Sledování pacientů, popis viz text. Adaptováno z Parmar et. al. (142)

Po zjištění počtu pacientů v riziku na počátku časového intervalu (t-1,t) a počtu cenzorovaných pacientů v průběhu tohoto časového intervalu, můžeme spočítat počet hodnotitelných pacientů v riziku v experimentální (resp. kontrolní) skupině během tohoto intervalu:

$$R_{ri}(t) = R_{ri}(t_s) - C_{ri}(t). \quad (0.56)$$

Počet úmrtí během časového intervalu $(t-1, t)$ v experimentální skupině může být následně vypočítán:

$$D_{ri}(t) = [R_{ri}(t) \times (\frac{S_{ri}(t_s) - S_{ri}(t_e)}{S_{ri}(t_s)})] \quad (0.57)$$

kde $S_{ri}(t_s, t_e)$ je odhad pravděpodobnosti přežití v experimentální skupině na začátku, resp. na konci, intervalu $(t-1, t)$ zjištěný z K-M křivky přežití.

Nyní můžeme využít skutečnosti, že pokud není do výpočtu formálně zahrnuto cenzorování a čas do události (time to event), lze HR odhadnout s použitím relativního rizika (140), odhad $\log HR$ během časového intervalu $(t-1, t)$ je tedy dán:

$$\ln(HR_i(t)) = \ln\left(\frac{D_{ri}(t) / R_{ri}(t)}{D_{ci}(t) / R_{ci}(t)}\right) \quad (0.58)$$

$$\text{s rozptylem: } \text{var}[\ln(HR_i(t))] = \frac{1}{D_{ri}(t)} - \frac{1}{R_{ri}(t)} + \frac{1}{D_{ci}(t)} - \frac{1}{R_{ci}(t)} \quad (0.59)$$

Pokud se $D_{ri}(t)$ nebo $D_{ci}(t)$ rovnají nule (v experimentální, resp. v kontrolní skupině nedošlo k žádnému úmrtí), dosadíme do vzorce velmi nízkou hodnotu, např. 10^{-6} , tak aby bylo možné výpočet použít.

Odhady pro jednotlivé intervaly v rámci jedné studie $HR_i(t)$ pro $t = 1, \dots, T$ (je počet intervalů vytvořených v dané studii pro získání HR) jsou nezávislé, proto můžeme k odhadu celkového HR použít vzorec:

$$\ln(HR_i) = \frac{\sum_{t=1}^T \frac{\ln(HR_i(t))}{\text{var}[\ln(HR_i(t))]} }{\sum_{t=1}^T \frac{1}{\text{var}[\ln(HR_i(t))]} } \quad (0.60)$$

$$\text{rozptyl zjistíme: } \text{var}[\ln(HR_i)] = \left[\sum_{t=1}^T \frac{1}{\text{var}[\ln(HR_i(t))]} \right]^{-1} \quad (0.61)$$

$$95\% \text{ interval spolehlivosti: } 95\% \text{CI} [\ln(HR_i)] = HR_i \pm 1.96 \times \sqrt{\text{var}(HR_i)} \quad (0.62)$$

$$\text{hodnotu } HR_i \text{ zjistíme odlogaritmováním: } HR_i = e^{\ln(HR_i)} \quad (0.63)$$

$$\text{a 95\% interval spolehlivosti pro HR: } 95\% \text{ CI } (HR_i) = e^{\ln(HR_i) \pm 1.96 \sqrt{\text{var}[\ln(HR_i)]}} \quad (0.64)$$

Nakonec ještě poznámka. Délka časových intervalů by měla být volena tak, aby byl počet událostí v nich relativně malý. V intervalu by nemělo ubýt více než 20% pacientů, kteří vstupovali do daného časového období. Poslední časový interval by měl být zvolen tak, aby jeho délka odpovídala maximální době sledování - F_{max} ve vzorci (0.55). Časové intervaly v rámci jedné studie nemusí být stejné dlouhé, dokonce ani nemohou, protože je pravděpodobné, že frekvence událostí se bude v průběhu studie měnit. Intervaly by měly být identické napříč zkoumanými studiemi pouze v případě, že naším záměrem je vytvoření celkové souhrnné křivky přežití, blíže viz Parmar et al. (142).

Konkrétní příklad extrakce $\log HR$ a jeho rozptylu, který jsme použili při sestavování SR/MA ukazují v kapitole 3.

Publikace výsledků

V tomto oddíle předkládám návod pro publikaci výsledů systematického přehledu.

Zpráva o systematickém přehledu a meta-analýze by měla být jasně strukturovaná a měla by čtenáře srozumitelným způsobem seznámit s detaily provedeného výzkumu. Doporučení jak má publikace o SR/MA vypadat existuje více, nejrozšířenější jsou standardy britského Centra pro tvorbu a šíření systematických přehledů (NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York) (1) vycházející ze závěrů konference o kvalitě publikovaných meta-analýz (QUality Of Reporting Of Meta-analyses conference) známé jako QUORUM prohlášení (130).

1. Souhrn
2. Teoretické východisko
3. Definice hypotézy či otázky, kterou se přehled zabývá
4. Metodologie
5. Údaje o studiích začleněných do přehledu
6. Údaje o studiích vyloučených z přehledu
7. Výsledek přehledu
8. Analýza senzitivity výsledků
9. Diskuze
10. Předpokládaný vliv přehledu na lékařskou praxi
11. Šíření výsledků přehledu a návrhy pro další výzkum
12. Seznam použité literatury

Tabulka 2.9 – Doporučovaná struktura publikovaného systematického přehledu a meta-analýzy.

Základní doporučovaná struktura závěrečné zprávy o systematickém výzkumu a meta-analýze zprávy je uvedena v tabulce 2.9. Zde je krátký komentář k jednotlivým bodům.

Souhrn práce [1], který je určen k umístění do bibliografických databází obsahuje stručný popis cíle přehledu, zdroje dat, postup při výběru studií, extrakci a syntéze dat. Klíčové je uvedení výsledků doplněné závěrem. Vlastní přehled začíná popisem teoretického východiska [2], ve kterém je zmíněn kontext dané problematiky a zdůvodněna potřeba vytvoření SR/MA. Součástí úvodních pasáží je také definice hypotézy, resp. otázky [3], na kterou se SR/MA snaží najít odpověď. Následuje metodická část [4], která víceméně kopíruje obsah protokolu projektu a

ve které je popsán (a) postup vyhledávání studií (vyhledávací termíny, použité bibliografické databáze, přístup k šedé literatuře atd.); (b) způsobilostní kritéria pro začlenění studií do přehledu; (c) postup při hodnocení kvality, relevance a validity studií (společně s popisem metodiky použité k vytvoření hodnotících kritérií); (d) extrakce dat (školení výzkumníků získávající data z primárních studií a jejich zaslepení, použití standardních škál, použité parametry k popisu odhadu účinků atd.); (e) statistická syntéza (zdůvodnění volby statistické metody – model pevných versus náhodných efektů); (f) použití testů heterogenity. Součástí zprávy musí být seznam a popis studií, které splnily způsobilostní kritéria a jsou začleněny do SR/MA [5] i studií, které byly z přehledu v průběhu projektu vyřazeny [6]. Ve výsledcích [7] jsou kromě agregovaného výsledku MA (pokud je možno ho získat), uvedeny odhady účinků u jednotlivých studií, a to vždy s údajem odrážejícím přesnost tohoto odhadu, tj. nejčastěji s intervalem spolehlivosti. Ze zprávy by také mělo být zřejmé jaké relativní váhy byly přiděleny jednotlivým studiím při statistické syntéze dat. Výhodou je, pokud je možno výsledek MA transformovat do „klinicky srozumitelnější formy“, tj. např. vytvořením parametru absolutní redukce rizika (ARR) nebo number-needed-to-treat (NNT). Na tomto místě musí být také uveden výsledek testu heterogenity.

Důležitou součástí zprávy je grafická prezentace výsledků. Nejvíce používaným typem grafu je lesní graf (forrest plot, viz graf 3.2). Studie jsou seřazeny pod sebou, na horizontální ose je měřená veličina, u každé studie je vodorovná úsečka se zvýrazněným bodem. Ten reprezentuje bodový odhad účinku v dané studii, úsečka odpovídá intervalu spolehlivosti tohoto odhadu (standardně 95%). Bodový odhad výsledku může být graficky znázorněn jako čtverec, jehož velikost odpovídá počtu pacientů v příslušné studii, respektive váze, která je studii přidělena při výpočtu agregovaného efektu. Vertikální čára je bodem nulového efektu, kdy se efekt zkoumaného léčebného postupu neliší od placebo event. standardního postupu. Podle polohy symbolu odpovídajícího bodovému odhadu lze říci, který z přístupů je účinnější. Přesahuje-li interval spolehlivosti bod nulového efektu, nelze se k výsledku jednoznačně vyjádřit. Při použití lineárního měřítka na horizontální ose neleží bodový odhad uprostřed intervalu spolehlivosti a zároveň jednotková změna na různých místech škály není ekvivalentní. Tyto nedostatky se dají odstranit použitím logaritmického měřítka. Dalším úskalím je fakt, že opticky nejvýraznější jsou studie nejméně přesné, tj. ty které mají nejširší interval spolehlivosti. Odpovídá-li velikost grafického symbolu znázorňujícího bodový odhad účinku u jednotlivých studií její váze

(vycházející jak z velikosti souboru, tak z intervalu spolehlivosti), se kterou vstupuje do výpočtu agregovaného účinku, může být tento nedostatek alespoň z části kompenzován. Do grafu je také vhodné vložit v tabelární formě další údaje – název studie, rok publikace, výsledky jednotlivých studií, výsledky analýz podskupin atd. (graf 3.2)

Méně používanými grafy pro znázornění výsledků MA jsou například *box plot*, *graf stone-list* a *radiální graf*. Součástí výsledkového oddílu může být také trychtýřový graf, reflektující případné publikační zkreslení nebo graf zobrazující délku sledování pacientů v jednotlivých studiích, ve kterém je čas na horizontální ose a velikost účinku v jednotlivých studiích na ose vertikální. Rozhodující je odklon křivky proložené vytvořenými body od horizontály.

V optimální situaci je součástí MA také analýza senzitivity [8]. V diskuzi [9] je kromě srovnání s již publikovanými pracemi na zpracovávané téma komentována síla prezentovaného důkazu a přítomnost či pravděpodobnost zkreslení, která mohou omezovat interpretaci výsledků přehledu. Současně je komentován přínos přehledu pro klinickou praxi a další výzkum [10], označena cílová skupina, pro kterou je přehled určen, event. navržen způsob šíření výsledků přehledu v odborných kruzích [11]. Seznam literatury [12] by měl obsahovat odkazy na publikace, z nichž byl přehled sestaven, společně s publikacemi, které byly v průběhu analýzy z dalšího zpracování vyřazeny.

3. Vytvoření systematického přehledu a meta-analýzy imunohistochemických prognostických markerů u intrakraniálních ependymomů

V této kapitole je podrobně popisují vytvoření systematického přehledu literárních údajů týkajících se prognostické hodnoty imunohistochemických markerů u intrakraniálních ependymomů. Stručnější, anglická verze práce, byla publikována v časopise Pathology and Oncology Research v březnu 2009 a je součástí přílohy dizertace.

Úvod

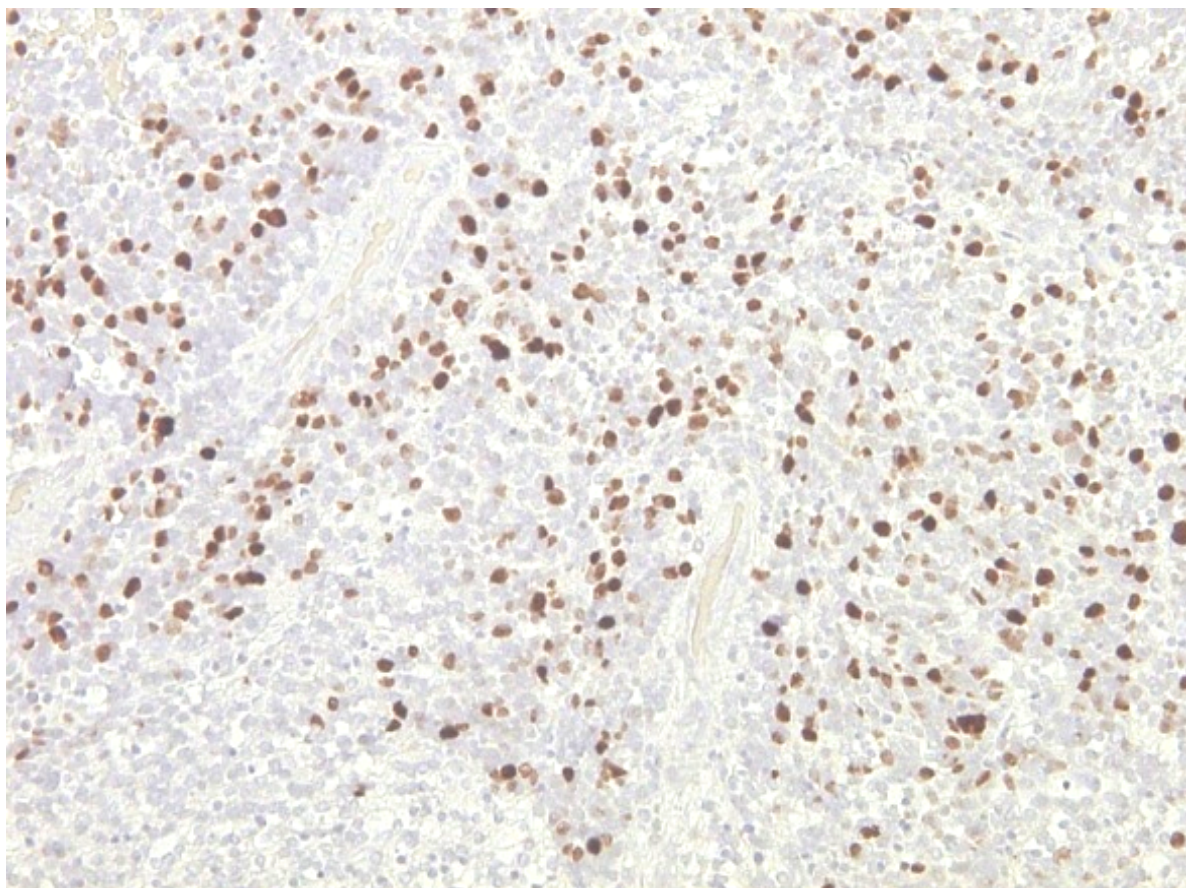
Ependymomy jsou neuroektodermální tumory pocházející z výstelky ventrikulárního systému centrálního nervového systému (CNS). Vyskytují se u pacientů všech věkových skupin, klinicky nejdůležitější jsou však především u dětí. Tyto nádory u nich představují třetí nejčastější malignitu CNS (vyšší incidence je pozorována u pilocytárního astrocytomu a u meduloblastomu), což znamená 12% všech intrakraniálních dětských malignit (123). Recentní klasifikační schéma navržené Světovou zdravotnickou organizací (WHO) z roku 2007 (123) definuje čtyři kategorie ependymálních nádorů: *subependymomy* a *myxopapilární ependymomy* (grade I), *klasické ependymomy* (low grade, grade II) a *anaplastické ependymomy* (high grade, grade III). Nejméně agresivní ependymomy (grade I) jsou klinicky a histologicky dobře definované jednotky s příznivou prognózou u většiny pacientů. Na druhé straně, kritéria pro rozlišení mezi klasickými ependymomy (grade II) a anaplastickými ependymomy (grade III) jsou v rámci WHO klasifikace nejednoznačná. Z toho vyplývá, že rozlišení nádorů s relativně lepší prognózou od zhoubnějších jednotek je nespolehlivé (21, 53, 148, 161). Diagnostická kritéria pro anaplastické ependymomy nejsou dostatečně specifická; podle klasifikace WHO jsou nejvíce maligní ependymomy (grade III) definovány jako nádory se zvýšenou buněčností, vyšší mitotickou aktivitou, mikrovaskulární proliferací a přítomností pseudopalisádových nekrot (123). Žádné z těchto kritérií však není řádně kvantifikováno, stejně jako nejsou vzaty do úvahy jejich rozdílné váhy v celkovém hodnocení tumoru. Diagnostika anaplastických ependymomů tak zůstává obtížná a bez jasných standardů.

Kromě klasického mikroskopického vyšetření lze v nádorové tkáni stanovovat přítomnost určitých struktur (antigenů) pomocí monoklonálních protilátek. Vazba protilátky na daný antigen je vysoce specifická, lze ji vizualizovat i kvantifikovat, to znamená, že daný antigen lze přesně (a to i na subcelulární úrovni) lokalizovat a současně zjistit jeho množství, tzv. stupeň exprese (obr. 3.1). Tento postup je označován jako *imunohistochemické vyšetření* nádoru.

Práci zabývajících se problematikou stanovení prognózy u ependymomů pomocí imunohistochemických metod byla publikována celá řada. Avšak vzhledem k tomu, že jsou tyto nádory relativně vzácné, byly studie používající různé prognostické znaky většinou provedeny na

poměrně malém počtu pacientů a jejich individuální příspěvek k případné úpravě klasifikačního schématu je tak značně omezen.

Cílem předkládané studie je kvalitativní i kvantitativní souhrn aktuálně dostupných informací o prognostickém významu jednotlivých imunohistochemicky detekovatelných antigenů u pacientů s intrakraniálními ependymomy prostřednictvím systematického přehledu (SR) a meta-analýzy (MA).



Obrázek 3.1 – Příklad imunohistochemického stanovení exprese intracelulárního antigenu. V tomto případě se jedná o detekci MIB-1 v ependymálním tumoru. © doc. J. Zámečník a MUDr. K. Kuncová, Ústav patologie a molekulární medicíny 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, 2008.

Metodika

Při sestavování systematického přehledu jsme postupovali dle doporučení britského Centra pro tvorbu a šíření systematických přehledů (NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, (2)) s přihlédnutím k přístupům použitých jinými výzkumníky (141, 142, 158, 159, 183). Teoretické východisko je popsáno v obecné části o tvorbě systematických přehledů (kapitola 2). Přehledně je postup znázorněn na schématu 3.1 na konci metodického oddílu.

Vyhledávání publikací

K vyhledávání relevantních studií jsme použili čtyři sady klíčových slov (tabulka 3.1). Termíny ze skupiny „Ependymoma“ byly určeny k identifikaci zkoumaného onemocnění; pojmy spadající do kategorie „Intracranial tumour“ rozšířily spektrum studií zavzatých do SR, tak aby se snížilo riziko opomenutí relevantních studií. Skupina „Tumour marker“ obsahovala klíčová slova označující *a priori* identifikované a potenciálně důležité markery společně s obecnými termíny (např. slovo „marker“). Slova z oblasti „Clinical area“ zaměřily naše vyhledávání směrem k diagnostice, prognóze a sledování pacientů. Článek byl vybrán k další analýze, pokud se v názvu, abstraktu nebo v klíčových slovech vyskytoval alespoň jeden termín z každé zmíněné skupiny.

Zdrojem informací o publikované literatuře od roku 1966 do října 2007 byly bibliografické databáze Medline a Embase. Hledání bylo omezeno na anglicky psanou literaturu. Potenciální relevance jednotlivých článků byla nezávisle posuzována dvěma výzkumníky na základě studia jejich názvů a abstrakt.

Selekce publikací

Nalezená publikace byla postoupena k další analýze pouze při konsenzuální shodě. Plné texty článků, které prošly prvním výběrem, zhodnotili všichni členové týmu. Seznam literatury u každého takto zkoumaného článku byl prohlédnut k získání dalších publikací. Nebyla uplatněna žádná věková kritéria. Přehledové články nebyly do analýzy začleněny; k začlenění do SR byly

vhodné pouze studie popisující výsledky primárního výzkumu. Všechny duplikáty byly odstraněny. V případě, že několik studií používalo překrývající se kohorty pacientů při studiu stejného prognostického markeru, byla do SR začleněna ta, která byla novější, případně s větším

<p>EPENDYMOMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ependyma(s) • Ependymoma • Cellular ependymoma(s) • Papillary ependymoma(s) • Ependymal • Clear cell ependymoma(s) • Intracranial ependymoma 	<p>TUMOUR MARKER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumour marker(s) • Tumor marker(s) • Marker(s) • p53, TP53, pp53 • Ki 67, Ki-67, MIB 1, MIB-1 • Tenascin, cytotactin, hexabrachion, tenascin-C, tenascin C, JI-200-220 • Vitronectin • Topoisomerase II alpha • Cyclin D1, CCND1 Protein, PRAD1 Protein • bcl-2, bcl 2, c-bcl-2, c-bcl 2, c bcl-2, c bcl 2 • Neoplasm protein(s) • Oncogene protein(s) • Phosphoprotein(s) • Nuclear protein(s) • Nucleolar protein(s) • Cell adhesion molecule(s) • Extracellular matrix • Extracellular matrix protein(s) • Glycoprotein(s) • Neoglycoprotein(s) • Protein(s) • Topoisomerase • Proliferation • Immunocytochemistry • Immunohistochemistry • GFAP, glial fibrillary acidic protein • EMA, epithelial membrane antigen • CK, cytokeratin • Differentiation • Apoptosis
<p>INTRACRANIAL TUMOUR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brain tumour(s) • Brain neoplasm(s) • Brain cancer • Malignant brain neoplasm(s) • Intracranial neoplasm(s) • Brain tumor(s) 	
<p>CLINICAL AREA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient(s) • Prognosis • Diagnosis • Monitoring • Follow-up • Prognostic • Diagnostic 	

Tabulka 3.1 – Klíčová slova použitá při prohledávání publikované literatury o imunohistochemických markerech u ependymomů prostřednictvím databáze Medline a Embase. Konjunkce termínů z jednotlivých skupin (dysjunkce v rámci skupiny): „Ependymoma“ (termín #1 OR termín #2 OR ...) AND „Intracranial tumour“ (dtto) AND „Tumour marker“ (dtto) AND „Clinical area“ (dtto).

množstvím pacientů. Dále byly studovány pouze studie, které prezentovaly kvantitativní výsledky hodnocení prognostické hodnoty imunohistochemických markerů u ependymomů. Studie byly vyřazeny pokud zkoumaly pouze vztah imunohistochemických markerů a histologického gradu, a to proto, že prognostická relevance subjektivně stanoveného histologického hodnocení byla opakovaně zpochybněna (21, 53, 148, 161, 200). Dalším důvodem k vyloučení studie bylo začlenění nejméně maligních ependymomů (grade I), protože biologické chování těchto nádorů je jiné než u ependymomů s vyšším gradem (154, 173, 187). Stejně tak byly vyřazeny studie zahrnující smíšené nádory, kdy nebylo možno jednoznačně odlišit výsledky související s intrakraniálními ependymomy. Způsobilostní kritéria k zařazení do systematického přehledu jsou uvedena v tabulce 3.2.

- Původní práce, tj. výsledky primárního výzkumu (přehledové články vyřazeny)
- Práce zkoumaly stejný marker bez překryvu kohort pacientů
- Přítomnost údajů přímo kvantifikujících přežití ve vztahu k imunohistochemickým markerům, náhradní, nepřímé (surrogate) parametry nebyly přípustné
- Jasně definovaná skupina intrakraniálních ependymomů, grade II a III
- Průměrná délka sledování pacientů byla delší než 3 roky

Tabulka. 3.2 – Základní způsobilostní kritéria, která musela být splněna k začlenění studie do systematického přehledu.

Výtah a zpracování údajů

Po tomto výběru jsme z každého článku zjistili následující informace: počet pacientů a jejich věk, lokalizaci nádoru, (supratentoriální/ infratentoriální/ spinální), histologický grading (podle WHO klasifikace) a data o době celkového přežití, resp. době bez recidivy nemoci (overall survival, OS; progression-free survival, PFS) a podrobné údaje týkající se imunohistochemie (klon protilátky a její ředění, způsob zpracování vzorku, detekční souprava, cut-off pro každou spojitou proměnnou a kvantitativní výsledky testu). Hazard ratio (*HR*) a jeho interval spolehlivosti (*CI*) byly zjištěny přímo z textu nebo z tabulek článků. Pokud se tyto údaje vyskytly v textu na více místech, vybraly jsme ty, které se nacházely v oddíle výsledků. Bylo-li to možné, tak tam, kde tyto hodnoty nebyly explicitně uvedeny, jsme je odhadli z publikovaných

křivek přežití s použitím modifikovaných metod dle Parmara et al. (142) popsaných v kapitole 2. Příklad postupu u jedné ze studií je uveden níže.

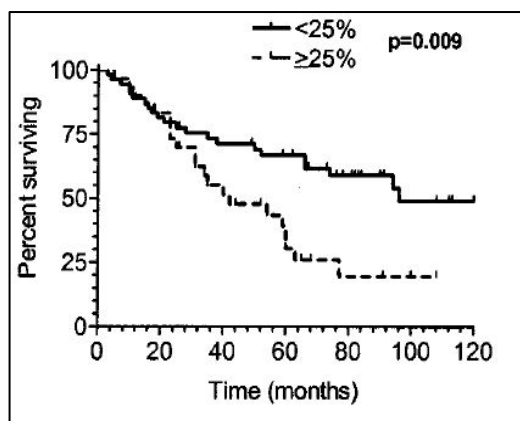
V případě, že byl daný imunohistochemický marker studovaný ve více než 3 studiích, byla provedena MA výsledků těchto studií. K agregaci výsledků z jednotlivých studií byla použita metoda DerSimoniana-Lairda založená na modelu náhodných efektů. Tato metoda patří mezi nejjednodušší a nejvíce konzervativní přístupy v rámci modelu náhodných efektů a je doporučována k rutinnímu použití v případě kombinování výsledků malého počtu studií (37). Zároveň jsme testovali heterogenitu souboru studií s použitím Cochranovy statistiky Q.

Ke statistické analýze byl použit program Comprehensive Meta Analysis, verze 2.2.046 firmy Biostat Inc.

Odhad log HR a jeho intervalu spolehlivosti z křivky přežití (příklad)

U 5 studií (55, 119, 152, 190, 197) bylo třeba provést z dostupných dat odhad $\log HR$ a jeho rozptylu. Zde uvádím příklad postupu použitého u studie publikované Gilbertsonem et al. (55).

V tomto případě sledujeme celkové přežití v závislosti na imunohistochemicky detekované expresi proteinu MIB-1. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle přítomnosti markeru v nádorové tkáni. Hranicí (cut-off) je 25% pozitivních buněčných jader.



Graf 3.1 – Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití (overall survival, OS) publikovaná Gilbertsonem et al. (55), která byla použita k odhadu hazard ratio a jeho rozptylu, parametrů nutných k provedení meta-analýzy. Převzato z původního článku.

Kaplanovu-Meierovu křivku (graf 3.1) nejdříve rozdělíme na časové intervaly ($t = 1, \dots, T$), tak aby počet událostí (úmrť) v každém intervalu postihl méně než 20% pacientů, kteří vstupovali do daného intervalu. V našem případě získáváme 12 intervalů. Do tabulky (3.3)

zaneseme hodnoty ohraničující daná časová období (t_s , t_e), počty pacientů na začátku sledování ($t_s = 0$) v obou skupinách $R_{lo}(t_s)$ a $R_{hi}(t_s)$, v této studii 63, resp. 30 pacientů, a pravděpodobnost přežití na začátku každého intervalu v obou skupinách - $S_{lo}(t_s)$ a $S_{hi}(t_s)$. Dále zjistíme minimální (F_{min}) a maximální dobu sledování (F_{max}), v tomto případě 0.9 a 120 měsíců.

Ostatní parametry, které jsou nutné ke zjištění odhadu celkového log hazard ratio zjistíme výpočtem.

Výpočet si ukážeme na příkladu třetího časového intervalu ($t = 3$); v předchozích dvou se pravděpodobnost úmrtí v obou skupinách neliší a hazard ratio je rovno jedné, resp. jeho logaritmus je nulový. K výpočtu jsou použity vzorce popsané v kapitole 2. Pro větší přehlednost textu zde uvádím vzorce v plném znění společně s odkazem na jejich předchozí umístění. Ve vzorcích používáme údaje pro skupinu s nižší expresí MIB-1 („lo“). Stejný postup ovšem platí i pro skupinu pacientů s expresí vyšší.

Počet pacientů vstupujících do studie odpovídá R_{lo} v prvním intervalu. Na začátku každého dalšího intervalu toto číslo zjišťujeme podle vzorce (0.53), tj.

$$R_{lo}(t_s) = R_{lo}(t-1) - D_{lo}(t-1).$$

Počet hodnotitelných pacientů v riziku během tohoto intervalu spočítáme dle vzorce (0.56), tj. $R_{lo}(t) = R_{lo}(t_s) - C_{lo}(t)$, kde je počet pacientů cenzorovaných během časového intervalu

$$(t-1, t) \text{ dán vzorcem (0.55), tj: } C_{lo}(t) = R_{lo}(t_s) \left[\frac{1}{2} \frac{(t_e - t_s)}{(F_{max} - t_s)} \right],$$

$$\text{po dosažení hodnot ze třetího intervalu získáme: } C_{lo}(t) = 46,31 \times \frac{1}{2} \times \frac{24 - 20}{120 - 20} = 0.926$$

$$\text{a následně } R_{lo}(t) = 46,31 - 0.926 = 45.387$$

Počet úmrtí během časového intervalu (t) lze spočítat s pomocí vzorce (0.57):

$$D_{lo}(t) = R_{lo}(t) \left(\frac{S_{lo}(t_s) - S_{lo}(t_e)}{S_{lo}(t_s)} \right), \text{ což je v případě třetího intervalu:}$$

$$D_{lo}(t) = 45.387 \times \frac{80 - 78}{80} = 1.135$$

Ve skupině „hi“ vychází tyto parametry takto: $D_{hi}(t) = 1.89$ a $R_{hi}(t) = 21.62$.

Odhad $\log HR$ platící pro daný časový interval je dán vzorcem (0.58):

$$\ln(HR_i(t)) = \ln\left(\frac{D_{hi}(t) / R_{hi}(t)}{D_{lo}(t) / R_{lo}(t)}\right), \text{ po dosazení hodnot ze třetího intervalu:}$$

$$\ln(HR_i(t)) = \ln\left(\frac{1.892 / 21.622}{1.135 / 45.387}\right) = 1.253$$

s rozptylem definovaným (0.59): $\text{var}[\ln(HR_i(t))] = \frac{1}{D_{lo}(t)} - \frac{1}{R_{lo}(t)} + \frac{1}{D_{hi}(t)} - \frac{1}{R_{hi}(t)}$

po dosazení získáme: $\text{var}[\ln(HR_i(t))] = \frac{1}{1.135} - \frac{1}{45.387} + \frac{1}{1.892} - \frac{1}{21.622} = 1.342$

K odhadu celkového $\log HR$ a jeho rozptylu dané studie můžeme použít vzorce (0.60), (0.61):

$$\ln(HR_i) = \frac{\sum_{t=1}^T \frac{\ln(HR_i(t))}{\text{var}[\ln(HR_i(t))]}{\sum_{t=1}^T \frac{1}{\text{var}[\ln(HR_i(t))]}} \quad \text{a} \quad \text{var}[\ln(HR_i)] = \left[\sum_{t=1}^T \frac{1}{\text{var}[\ln(HR_i(t))]} \right]^{-1},$$

což po dosazení dílčích hodnot jednotlivých časových intervalů vede v případě této studie k získání : $\ln(HR_i) = \frac{8.320}{10.632} = 0.783$ a $\text{var}[\ln(HR_i)] = 0.094$.

Po dosazení do vzorce pro zjištění 95% intervalu spolehlivosti (0.62):

$95\%CI [\ln(HR_i)] = \ln(HR_i) \pm 1.96 \times \sqrt{\text{var}[\ln(HR_i)]}$, tedy $95\%CI[\ln(HR_i)] = 0.783 \pm 1.96 \times \sqrt{0.094}$, získáváme interval spolehlivosti **0.182 až 1.383**.

Tyto hodnoty použijeme při výpočtu agregovaného odhadu celkového rizika úmrtí ze všech studií pomocí meta-analýzy. Ke znázornění ve výsledkové tabulce i v lesním grafu (graf 3.2) je však vhodnější hodnoty odlogaritmovat:

Hodnotu HR_i zjistíme dle (0.63): $HR_i = e^{\ln(HR_i)}$, tj. $HR_i = e^{0.783} = 2.186$

a 95% interval spolehlivosti pro HR (0.64): $95\%CI(HR_i) = e^{\ln(HR_i) \pm 1.96 \sqrt{\text{var}[\ln(HR_i)]}}$, a po dosazení $95\%CI(HR_i) = e^{0.783 \pm 1.96 \times \sqrt{0.094}}$ získáme interval spolehlivosti **1.198 až 3.989**.

t	ts (měsíce)	te (měsíce)	MIB-1 LI < 25%					MIB-1 LI < 25%					ln(HR)	var[ln(HR)]
			Slo(ts)	Rlo(ts)	Clo(t)	Rlo(t)	Dlo(t)	Shi(ts)	Rhi(ts)	Chi(t)	Rhi(t)	Dhi(t)		
1	0	4	100	63,00	0,820	62,180	1,865	100	30,00	0,378	29,622	0,889	0	1,612
2	4	20	97	60,31	4,160	56,155	9,842	97	28,73	1,982	26,752	4,688	0	0,260
3	20	24	80	46,31	0,926	45,387	1,135	80	22,06	0,441	21,622	1,892	1,253	1,342
4	24	32	78	44,25	1,844	42,409	1,631	73	19,73	0,822	18,908	1,295	0,577	1,309
5	32	38	75	40,78	1,390	39,387	0,525	68	17,61	0,600	17,012	3,252	2,663	2,127
6	38	40	74	38,86	0,474	38,388	0,519	60	13,76	0,168	13,592	2,265	2,512	2,269
7	40	56	73	37,87	3,787	34,083	1,401	55	13,76	1,376	12,384	1,126	0,794	1,492
8	56	60	70	32,68	1,021	31,661	0,000	50	11,26	0,352	10,906	1,527	15,304	1000000,532
9	60	76	70	31,66	4,221	27,439	3,920	43	9,38	1,251	8,129	4,348	1,320	0,326
10	76	96	60	23,52	5,345	18,174	3,029	20	3,78	0,859	2,922	0	-13,096	999999,933
11	96	108	50	15,15	3,786	11,359	0	20	2,92	0,730	2,191	0	1,646	1999999,456
12	108	120	50	11,36	5,679	5,679	0	20	2,19	1,096	1,096	0	1,646	1999998,911

Tabulka 3.3 – Hodnoty získané při extrakci údajů z grafu 3.1. V tabulce jsou uvedeny dvě skupiny pacientů rozdělených podle intenzity imunohistochemického barvení (LI) markeru MIB-1. Skupina, ve které je počet pozitivních buněčných jader menší než 25% je označena indexem „lo“, parametry druhé skupiny mají označení „hi“, t je časový interval, t_s a t_e označují jeho začátek a konec, $S(t_s)$ je pravděpodobnost přežití na začátku časového intervalu, $R(t_s)$ je počet žijících pacientů na začátku časového intervalu, $C(t)$ je odhad počtu cenzorovaných pacientů v průběhu časového intervalu, $R(t)$ je počet pacientů vystavených riziku úmrtí v průběhu časového intervalu, $D(t)$ je počet zemřelých pacientů v průběhu časového intervalu. $\ln(HR)$ a $\text{var}[\ln(HR)]$ jsou vypočítány zvlášť pro každý časový interval. V případě, že hodnota $D(t)$ nabyla nulové hodnoty (v daném časovém intervalu nedošlo k žádnému úmrtí), byla, z početních důvodů (prevence nuly ve jmenovateli), vložena hodnota 10^{-6} .

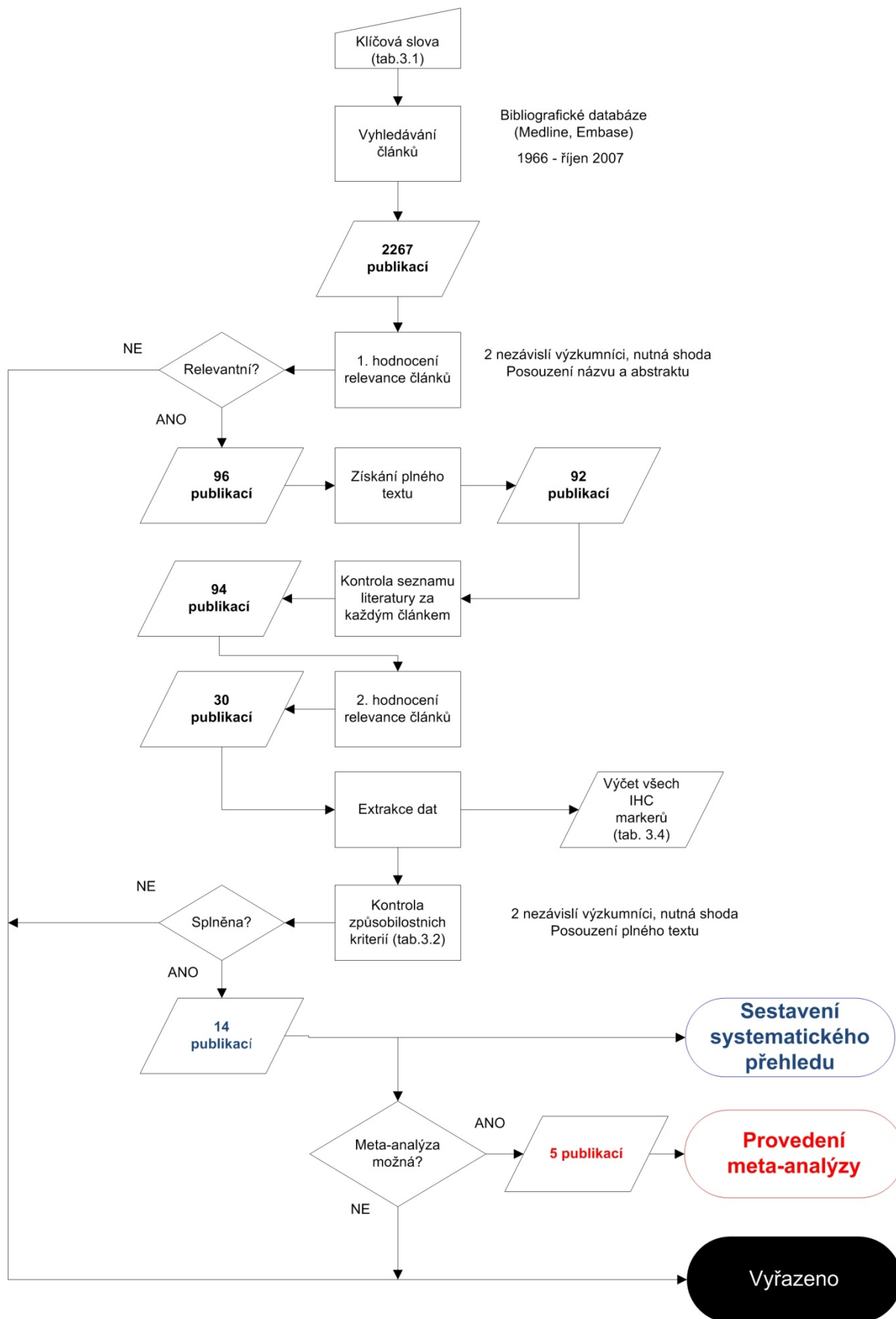


Schéma 3.1 – Vývojový diagram ukazující postup při výběru studií.

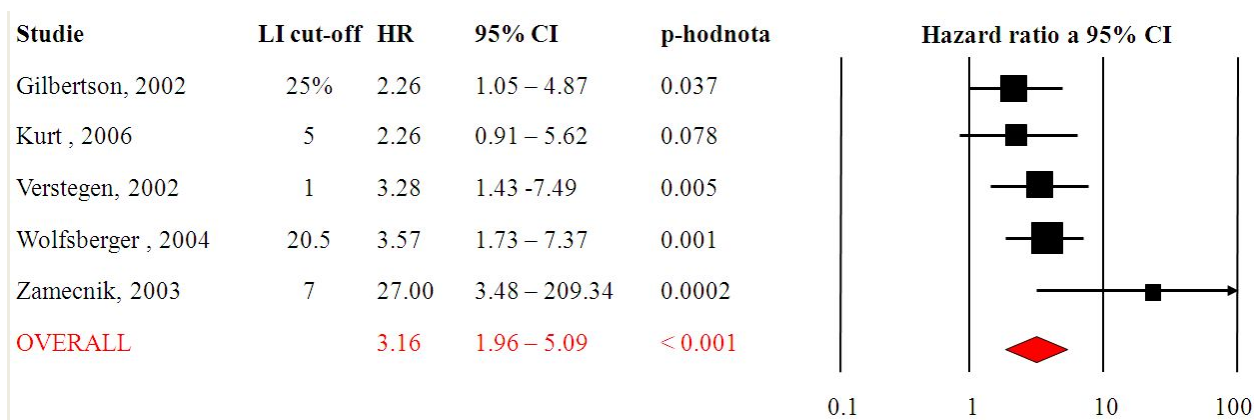
Výsledky

Automatizovaným prohledáváním bibliografických databází jsme našli 2267 publikací (schéma 3.1). Následná ruční selekce založená na studiu abstrakt jednotlivých článků identifikovala 94 relevantních studií, podrobnější analýza plných textů výběr zúžila na 30 studií (13, 14, 19, 35, 48, 49, 55, 64, 72, 112-115, 119, 134, 149, 150, 152, 153, 156, 160, 162, 169, 171, 172, 186, 190, 197, 199, 200), které předkládají použitelná data týkající se imunohistochemických markerů u ependymomů. V těchto studiích byla zkoumána exprese více než 50 antigenů (tabulka 3.4). Z tohoto souboru muselo být ze systematického přehledu vyloučeno 14 studií (tabulka 3.5), protože u nich nebylo možné jasně asociovat publikované údaje o přežití a imunohistochemická data s pacienty s intrakraniálními ependymomy grade II a III, a to buď z důvodu, že byla smíchána se spinálními ependymomy (13, 14, 72, 134, 149, 156, 160, 162), s ependymomy grade I (subependymomy nebo myxopapilárními ependymomy) (13, 64, 72, 134, 169, 172), nebo s jinými nádory CNS (13, 14, 35, 64, 72, 134, 149, 150, 156, 160, 162, 171); 2 studie byly vyloučeny (19, 115) protože jejich výsledky byly součástí jiných prací (55, 112). V 8 případech jsme museli vzít v úvahu překryv zkoumané skupiny pacientů (112-114, 152, 153, 197, 199, 200). Celkově tedy splnilo kritéria začlenění do SR (a potenciálně do MA) 14 studií (tabulka 3.6). Z těchto publikací byly přesné hodnoty *HR* a jeho *CI* uvedeny pouze v 6 z nich (48, 113, 114, 186, 199, 200); jejich extrakce z křivek přežití byla možná pro některé imunohistochemické markery v dalších 5 studiích (55, 119, 152, 190, 197); ve 3 člancích dostatečné údaje pro extrakci *HR* (+*CI*) nebyly k dispozici (49, 112, 153).

Při extrakci dat byla zřejmá výrazná různorodost barvicích technik napříč všemi studiemi. Například, ředění protilátky proti antigenu MIB-1 se pohybovalo od 1:50 do 1:200, byly použity různé klony protilátek a odlišný způsob zpracování vzorku před barvením, tzv. pre-treatment. Další nejednotnost byly patrná u cut-off hodnot pro stupeň barvení (labeling index, LI), na základě které byli pacienti rozdělováni do jednotlivých skupin. V případě MIB-1 kolísala LI od 1% do 25% (tabulka 3.7).

Marker MIB-1

Proliferační marker MIB-1 (Ki-67) byl nejčastěji studovaný antigen, zkoumaný celkem v 9 studiích (48, 55, 119, 152, 153, 190, 197, 199, 200). Byl také jediným markerem, jehož prognostický přínos mohl být kvantifikován prostřednictvím meta-analýzy výsledků jednotlivých studií. Kvůli přesahu souborů pacientů mohlo být do MA zavzato pouze 5 článků (55, 119, 190, 197, 200), ve kterých byl použit stejný parametr hodnocení (doba celkového přežití, OS). Celkový počet pacientů zařazených do MA byl 337 (tabulka 3.6, 3.7). Odhad kombinovaného HR pro všech 5 kvalifikovaných studií byl **3.16 (95% CI = 1.96 – 5.09; p<0.001)**, soubor studií byl shledán statisticky homogenní (Q=5.56; p=0.23). Tento výsledek ukazuje, že pacienti s nádory ependymálního původu s vyšší expresí antigenu MIB-1 v jádrech nádorových buněk mají významně nižší pravděpodobnost přežití (graf 3.2). Publikované výsledky analýzy tohoto markeru v jednotlivých studiích zařazených do SR s použitím jiného kontrolního parametru (období bez progresse onemocnění, PFS) byly také v soulase s tímto nálezem (tabulka 3.6, 3.8, 3.9).



Graf 3.2 – Lesní graf s výsledky meta-analýzy (MIB-1, OS). Velikost čtverečků odpovídá počtu zkoumaných pacientů, vodorovné linie reprezentují 95% interval spolehlivosti. Symbol kosočtverce odpovídá odhadu celkového agregovaného efektu. Studie řazeny abecedně dle prvního autora.

Ostatní markery

p53 byl druhým nejčastěji studovaným antigenem; jeho vysoká exprese statisticky významně korelovala s horší prognózou, hodnocenou jak prostřednictvím PFS tak OS (112, 113, 190, 199, 200). U studií skupiny vedené Korshunovem (112, 113) i v rámci našeho výzkumu (199, 200) došlo k překryvu studovaných kohort. Rozsah imunohistochemicky zjištěné exprese **Mdm2** (antigen murine double minute oncogene), negativního regulátoru p53, neměl žádný vztah k prognóze pacientů (112, 113, 190).

Co se týče dalších proteinů důležitých v regulaci buněčného cyklu, imunopozitivita **cyclinu D1** měla pouze marginální dopad na délku PFS v kohortě dětských pacientů (200). Nižší exprese **CDKN2A** (kinázový inhibitor 2A závislý na cyklinu), zkoumané ve 2 studiích (112, 113) s přesahem souboru pacientů korelovala s kratším PFS. Také imunopozitivita **p27** významně korelovala s horším PFS (112). V jedné studii bylo ukázáno, že vyšší exprese **PCNA** (nukleární antigen proliferujících buněk) statisticky významně souvisí s kratší dobou přežívání pacientů (190). V případě exprese **p21** vztah k prognóze pacientů nebyl zjištěn (112).

Ve studiích, které splnily kvalifikační kritéria pro SR, byly dále zkoumány tyto strukturální proteiny cytoplazmy a mezibuněčné hmoty: **vitronectin, tenascin, vimentin, laminin, kolagen II, IV, VI, GFAP** (kyselý gliální fibrilární protein) a **EMA** (epiteliální membránový antigen) (49, 112, 199). Nalezena byla korelace kratšího PFS s imunopozitivitou vitronectinu a tenascinu v oblasti expanzivního růstu tumoru, cév a mezibuněčného prostoru (112, 199). U exprese lamininu (199) kolagenu II, IV, VI (199) a EMA (49) žádný vztah k prognóze zjištěn nebyl. Ve studii provedené Zámečnickem a kol. nebyla prokázána souvislost mezi expresí GFAP a prognózou (199). Naopak, tým vedený Figarellovou-Brangerovou (49) zjistil v souboru 16 dětských pacientů korelaci imunopozitivity GFAP s lepší prognózou. Navíc, takto skupina ukázala, že poměr GFAP/vimentin ratio < 1 představuje vyšší riziko úmrtí (49).

Tabori et al (186) demonstrovali silnou imunopozitivitu **hTERT** (lidská jaderná telomerázová reverzní transkriptáza) u více než 25% nádorových buněk u pacientů se statisticky horším celkovým přežitím. Korshunov et al.(112) potvrdil korelaci exprese **EGFR** (receptor pro epidermální růstový faktor) a **VEGF** (vaskulární endoteliální růstový faktor) a kratšího PFS. V případě **ERBB1-4** nebyl nalezen mezi stupněm exprese těchto markerů a prognózy pacientů žádný vztah (55).

Korshunov et al. ukázal ve studii zaměřené na proteiny spojené s chemorezistencí (chemoresistance-related proteins) (114), že se riziko recidivy nádoru výrazně snižuje se stoupající imunopozitivitou **P-GP** (P-glykoprotein), **GST pi** (glutathion S-transferáza pi) a **MT** (metallothioneiny). Stupeň exprese **TOP2A** (topoisomeráza II alfa) koreluje s nepříznivou prognózou, posuzováno s použitím PFS i OS (112, 152, 200).

Expres faktorů spojených s hypoxií (hypoxia-related factors) **CA-9** (karbonická anhydráza) a HIF-1A (hypoxií-indukovatelný faktor alfa) nemá žádný prognostický význam (153), stejně jako exprese glykanu **HNK1** (49).

Při studiu antigenů spojených s apoptózou byla zkoumána exprese proteinů **bcl-2**, **survivin** a **bax**. Stupeň exprese bcl-2 statisticky významně koreloval s prognózou ve studii provedené na 31 pacientech v dětském věku, a to s použitím jak PFS tak i OS (200), naopak prognostická relevance tohoto markeru nebyla prokázána ve studii publikované Versteegenem a kol, ve které bylo sledováno celkové přežití (OS) 51 pacientů všech věkových skupin (190). Významná souvislost mezi délkou OS a expresí survivinu byla zjištěna v jedné studii (152). Naopak u exprese proteinu bax nebyla prokázána relevantní prognostická hodnota (190).

Přehledná shrnutí efektu exprese jednotlivých proteinů na celkové přežití (OS), respektive dobu bez recidivy nádoru (PFS) jsou v tabulkách 3.8 a 3.9.

Apoptosis related markers

bax (Bcl2-associated protein)

bcl2 (B-cell CCL/lymphoma 2)

caspase-3 (CASP3, CPP32, apoptosis-related cysteine protease, PARP cleavage protease, apopein)

fas (CD95, APO-I, TNFRSF6)

fas ligand (FasL, TNFSF6, CD95L, CD178)

survivin (BIRC5, API4)

Proliferation related markers

MIB-1 (Ki-67)

Ki-S1

BrdU (bromodeoxyuridine)

PCNA (proliferating cell nuclear antigen, cyclin)

Oncogenes/tumour suppressor genes and their proteins

mos (Moloney murine sarcoma viral oncogen homolog)

p53 (TP53, TRP53)

mdm2 (HDM2, mouse double minute 2 homolog, p53-binding protein mdm2)

hTERT (human telomerase reverse transcriptase)

Growth factor/hormonal receptors

EGFR (ErbB1, HER1, epidermal growth factor receptor), part of RTK I family

VEGF (vascular endothelial growth factor)

ErbB2 (HER2, c-neu)

ErbB3 (HER3)

ErbB4 (HER4)

SSR1,2 (somatostatin receptors)

Cell cycle genes

CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor, p16, p14ARF)

p27 (Kip1)

CDKN2B (p15, INK4B)

CDK4 (cyclin-dependent kinase 4)

Cyclin D1 (CCND1 protein, PRAD1 protein)

CDKN1A (p21)

Factors related to therapeutical resistance

Topo II alfa (topoisomerase DNA II alfa, TOP2A)

P-glycoprotein (MDR1, multidrug resistance gene, ABCB1, ATP-binding cassette subfamily B MDR/TAP member 1)

metallothioneins (MT)

glutathione S-transferase pi (GSTP1, FAES3, GSTPP)

Hypoxia-related markers

carbonic anhydrase 9 (CA 9)

hypoxia inducible factor 1 alfa (HIF 1 alfa)

Vasculature related markers

FVII/RAG (factor VIII related antigen)

CD34

Enzymes

NSE (neuron specific enolase)

cyclo-oxygenase-2 (COX-2)

Cytokeratins

all types of cytokeratins

Glial proteins

GFAP (glial fibrillary acidic protein)

Nestin (Nes)

S-100

NeuN (neuron specific nuclear protein)

Epithelial proteins

EMA (epithelial membrane antigen)

Glycoproteins

synaptophysin (SYP)

CEA (carcinoembryonic antigen)

AFP (alpha-1-fetoprotein)

Extracellular matrix

collagen II, IV, IV

tenascin (cytotactin, hexabrachion, tenascin-C)

fibronectin (opsonic alpha2 SB glycoprotein, alpha 2-surface binding glycoprotein)

Tabulka 3.4 – Výchet všech imunohistochemických markerů, které byly zkoumány ve 30 relevantních studií zabývajících se prognózou pacientů s ependymálními nádory (uvedeno v angličtině).

Hlavní autor studie	Důvod pro vyloučení studie z SR	Imunohistochemické markery	Prognostická relevance jednotlivých imunohistochemických markerů **	Věk	Počet pacientů	Počet pacientů s intrakraniálními ependymomy	WHO klasifikace	Intrakraniální lokalizace tumorů	Extrakce HR
Nagashima (137)	1,2	BrdU LI	BrdU LI<1% nekoreluje s rozsevem nádorových buněk v rámci CNS.	A,C	12	8	NA	NA	*
Asai (13)	1,2	BUdR	BUdR LI>1% u intrakraniálních ependymomů koreluje s časným relapsem (<24 měsíců, p<0,05)	A,C	32	23	Intracranial ep.: 9 malignant, 9 non-malignant, 5 subependymoma	NA	*
Cruz-Sanchez (35)	IHC nelze přesně vztáhnout k prognóze. Směs nádorů.	CK (LP34, CAM 5.2), GFAP, EMA, vimentin	EMA pozitivita - delší OS	A	116	16	10 II + 6 III	NA	*
Schiffer (175)	2	PCNA	přítomnost jader s vysokou pozitivitou PCNA u supratentoriálních ependymomů negativně koreluje s délkou celkového přežití	A,C	123	60	6 subep. + 44 ep. + 10 anpl.	NA	*
Rezaei (159)	1	MIB-1	MIB-1 (u 10 pacientů s intrakraniálními ependymomy): vyšší LI (31,0% versus 4,8%) koreluje s diseminací nádorových buněk v rámci CNS	A,C	140	52	NA	NA	*
Schiffer (174)	Směs tumorů.	Bcl2, p53	Bcl2 (staining intensity), p53 (percentage of positive cells): OS NS	A,C	100	21	NA	NA	*
Bennetto (19)	Aktualizováno Gilbertsonem, 2002.	MIB-1	MIB-1 LI > 25%: (UVA) OS HR=2,74 (1,28-6,66)	C	74	74	NA	posterior fossa	K-M (MIB-1)
Prayson (153)	1, přesah zkoumané kohorty se studii Prayson, 1999.	Cyclin D1, MIB-1	Cyclin D1 a MIB-1 LI nekoreluje s délkou OS	A,C	41	25	NA	NA	*
Ritter (163)	1	MIB-1	MIB-1 LI > 20%: (UVA) OS HR=5,7(2,0-16,4)	A,C	34	28	NA	10 supra, 18 infra	
Korshunov (118)	Aktualizováno Korshunovem, 2002.	p53	p53 pozitivita: PFS HR=3,75 (p=0,0015)	A,C	76	76	36 gr.II, 40 gr.III	33 supra, 43 infra	
Prayson (152)	1, přesah zkoumané kohorty se studii Prayson, 1999.	MIB-1	Signifikantně vyšší počet pacientů s rekurentními nádory nebo kteří zemřeli mělo MIB-1 LI (50 nádorů) vyšší nebo roven 4%	A,C	61	34	NA		*
Guyotat (64)	1,2, údaje o IHC jen u 8 pacientů.	SSR1,2	SSR1,2 pozitivita: PFS, OS NS	A,C	28	22	4 I + 16 II + 8 III	10 supra, 12 infra	*
Ho (72)	1,2	MIB-1	MIB-1 LI > 9%: (UVA) OS HR=16,5 (2,1-127,2), PFS HR=23,5 (5,4-101,8)	A,C	81	52	NA	17 supra, 35 infra	
Athanasiau (14)	1	c-mos, MIB-1	c-mos>10%: (UVA) OS HR=2,03 (0,50-8,32), PFS HR=4,79 (0,75-30,61); zjištěna korelace mezi expresí c-mos a MIB-1 LI (při vyloučení spinálních tumorů, p=0,025)	A,C	34	29	21 II + 13 III	NA	K-M (c-mos), MIB-1*
Shuangshoti (172)	2	MIB-1, p53, cytokeratin (AE1/3), GFAP, S-100, EMA	(UVA, MVA) MIB-1 LI (3 levels), positivity of other markers: OS NS	A,C	32	32	2 I (subepend.) + 19 II + 11 III	NA	*
Roma (165)	1	COX-2	COX-2 pozitivita: (UVA) OS, PFS NS	A,C	100	44	27 I (myxo) + 13 I (subepend.) + 48 II + 12 III	NA	*

Tabulka 3.5 – Přehled studií zkoumajících imunohistochemické prognostické markery u ependymomů, které NEBYLY ZAŘAZENY do systematického přehledu. Studie jsou řazeny chronologicky. *: data pro extrakci hodnoty hazard ratio nebyla dostupná, **: uvedeny jsou pouze výsledky statisticky signifikantní. Důvody k vyloučení studie z SR: 1 – nelze odlišit spinální od intrakraniálních ependymomů, 2 – nelze odlišit grade II a grade I ependymomy. Ostatní zkratky viz seznam zkratek.

Studie	Poznámka	IHC marker	Prognostický význam IHC markerů **	Věk	Počet pacientů	WHO grade	Umístění nádoru	HR extrakce
Figarella-Branger (49)		GFAP, vimentin, EMA, HNK1	GFAP(LI > 30%): (UVA) lepší OS (p<0.05)	C	16	II+III	posterior fossa	*
Korshunov (114)	přesah s (111, 112)	P-GP, MT, GST pi	MT pozitivita: (MVA) PFS HR=2.72 (p=0.005); GST pi pozitivita: (MVA) PFS HR=1.28 (p=0.09); P-GP pozitivita: (MVA) PFS HR=2.02 (p=0.02)	A,C	76	36 II + 40 III	supra 33, infra 43	
Figarella-Branger (48)		MIB-1	MIB-1 (LI>1%): (UVA) PFS p=0.006, (MVA) PFS HR=3.18 (1.40-7.22)	C	37	II+III	supra 12, infra 25	
Korshunov (111)	přesah s (112, 114)	p53, Mdm2, CDKN2A, TopoIIalpha	CDKN2A (LI < 10%): (UVA) PFS HR= 3.56 (p=0.0003), p= 0.0001; TopoIIalpha (LI>5%): (UVA) PFS p=0.001; p53 pozitivita: (UVA) PFS p=0.0001, (MVA) PFS HR=2.62 (p=0.008)	A,C	103	II+III	supra 43, infra 60	
Gilbertson (55)	MA	MIB-1, ERBB 1-4	MIB-1 (LI > 25%): (UVA) OS p=0.009, extrahováno HR=2.26 (1.27-5.87)	C	83	II+III	posterior fossa	K-M
Korshunov (112)	přesah s (111, 114)	TopoIIalpha, p53, Mdm2, EGFR, VEGF, CDKN2A, p27, p21, tenascin	TopoIIalpha (LI> 5%): (UVA) PFS p=0.001; p53 pozitivita:(UVA) PFS p=0.0001; EGFR pozitivita: (UVA) PFS p=0.005; VEGF pozitivita: (UVA) PFS p=0.003; CDKN2A (LI <10%): (UVA) PFS p=0.0001; p27 LI < 20%: (UVA) PFS p=0.01; tenascin pozitivita: (UVA) PFS p=0.0001	A,C	112	II+III	supra 44, infra 68	*
Verstegen (190)	MA	MIB-1, p53, PCNA, Mdm2, Bcl-2, Bax	MIB-1 (LI > 1%): (UVA) OS p=0.02, extrahováno HR=3.28 (1.45-7.59); PCNA (LI > 5%): (UVA) OS p=0.005; p53 LI > 1%: (UVA) OS p=0.02, extrahováno HR=2.53 (1.04-6.52)	A,C	51	30 II + 21 III	supra 25, infra 26	K-M
Zamecnik (200)	MA. Přesah s (199)	MIB-1, p53, TopoIIalpha, Cyclin D1, Caspase 3/CPP32, GFAP, EMA, Bcl-2	MIB-1 (LI >7%): (UVA) OS HR=27.0 (3.5-210.3), PFS HR=27.3 (3.5-212.3), (MVA) PFS HR=10.9 (2.3-52.2), OS HR=8.8 (1.9-48.6); p53 pozitivita: (UVA) OS HR=5.8 (1.9-17.3), PFS HR=6.0 (2.0-17.7); TopoIIalpha (LI>12%): (UVA) OS HR=8.1 (2.2-29.2) PFS HR=8.5 (2.3-30.5); Cyclin D1 (UVA) OS HR=2.5 (0.9-6.5), PFS HR=2.6 (1.0-6.9); Bcl-2 pozitivita: (UVA) PFS HR=5.3 (1.8-15.4), OS HR=5.7 (1.9-16.6)	C	31	11 II +21 III	supra 16, infra 15	
Wolfsberger (197)	MA. Přesah s (152, 153)	MIB-1, TopoIIalpha	MIB-1 (LI > 20.5%): (UVA) OS p<0.0001, extrahováno HR=3.57 (2.56-12.19), (MVA) OS p=0.009; TopoIIalpha (LI > 9.4%): (UVA) OS p=0.0007	A,C	103	75 II + 28 II	supra 51, infra 52	K-M (MIB-1), TopoIIalpha *
Zamecnik (199)	Přesah s (200)	collagen II, IV, VI, tenascin, fibronectin, laminin, vitronectin, GFAP, MIB-1, p53	MIB-1 (LI >7%): (UVA) PFS HR=27.9 (3.6-216.2); p53 pozitivita: (UVA) PFS HR=4.9 (2.1-19.3); tenascin (asociováno s krevními cévami a intercelulární matrix): (UVA) PFS HR=7.8 (2.9-19.8); tenascin (v invazivní části tumoru): (UVA) PFS HR=5.0 (1.5-16.7); vitronectin (v invazivní části tumoru): (UVA) PFS HR=5.3 (1.6-17.2)	C	36	15 II +21 III	supra 17, infra 19	
Kurt (119)	MA	MIB-1	MIB-1 (LI > 5%): (UVA) OS p=0.039, extrahováno HR=2.26 (1.11-6.83), (MVA) OS p=0.027	A,C	69	II+III	NA	K-M
Preusser (152)	Stejná kohorta jako u (153, 197)	survivin, MIB-1, TopoIIalpha	Survivin (LI > 6.4 %): (UVA) OS p=0.0032, extrahováno HR=2.67 (1.36-6.60); MIB-1(LI > 20,5%): (UVA) OS p=0.001, (MVA) p=0.019; TopoIIalpha LI > 9.4 %: (UVA) OS p=0.0016	A,C	63	44 II +19 III	supra 31, infra 32	K-M (survivin), MIB-1*, TopoIIalpha*
Preusser (153)	Stejná kohorta jako u (152, 197)	MIB-1, CA9, HIF-1A	MIB-1 LI negativně koreluje s OS (detaily neuvedeny)	A,C	100	NA	NA	*
Tabori (186)		hTERT	hTERT (LI > 25%): (MVA) OS HR=60.4 (6.4-561), (UVA) OS p=0.001, PFS p=0.002	C	65	29 II + 36 III	supra 18, infra 33	

Tabulka 3.6 – Výsledek systematického přehledu publikovaných studií týkajících se imunohistochemických prognostických markerů u intrakraniálních ependymomů. Předmětem analýzy bylo 945 pacientů. *: data pro extrakci hodnoty hazard ratio nejsou dostupná, **: uvedeny jsou pouze výsledky statisticky signifikatní. Zkratky viz seznam zkratk.

Studie	Protilátka			
	Klon	Výrobce	Ředění, příprava	Detekční souprava
Gilbertson (55)	Anti- Ki-67	DAKO	NA	NA
Verstegen (190)	Moab205	DPC	1:200/MW	Streptavidin-biotin peroxidase technique with 3, 3'diamino-benzidine-tetrachloride (Sigma, St Louis, USA)
Zamecnik (200)	MIB-1	DAKO	1:100/MW	ChemMate Kit (DAKO), 3, 3'diaminobenzidine (DAB Fluka Chemie GmbH.)
Wolfsberger (197)	anti-Ki-67	DAKO	1:50/MW	ChemMate Kit (DAKO)
Kurt (119)	NA	Immunotech	1:100/MW	Ultra Sense biotinylated goat antipolyvalent (IL Immunologic, Duiven, The Netherlands) and Ultra Sense streptavidine peroxidase (IL Immunologic) with 3, 3'diaminobenzidine (Fluka, Buchs, Switzerland)

Tabulka. 3.7 - Protilátky a detekční soupravy použité při imunohistochemickém zpracování preparátů k detekci Ki-67 v jednotlivých studiích zařazených do MA. Studie jsou seřazeny chronologicky. Zkratky viz seznam zkratk.

	IPM	Celkový počet pacientů
IPM statisticky signifikantně související s OS	MIB-1 (55, 119, 152, 153, 190, 197, 200)	337 a pacienti z (152, 153)*
	TopoIIalpha (152, 197, 200)	134 a pacienti z (152)*
	p53 (190, 200)	82
	PCNA (190)	51
	Survivin (152)	63
	Cyclin D1 (200)	31
IPM se statisticky signifikantním i nesignifikantním vztahem k OS	Bcl-2 (200) / (190)	31 / 51
	GFAP (49) / (200)	16 / 31
IPM nesouvisející s OS	CA9, HIF-1A (153)	100
	Mdm2, Bax (190)	51
	ERBB1-4 (55)	83
	HNK1 (49)	16
	Caspase 3/ CPP32 (200)	31
	EMA (49, 200)	47

Tabulka. 3.8 - Souhrn imunohistochemických prognostických markerů (IPM) zkoumaných ve studiích, které byly zařazeny do systematického přehledu a jejich vliv na délku přežití (OS). V tabulce je uveden celkový počet pacientů pro každý IPM. * přesný počet pacientů není z důvodu přesahu kohort jasný. Zkratky viz seznam zkratek.

	IPM	Počet pacientů
IPM statisticky signifikantně související s PFS	MIB-1 (48, 199, 200)	73, přesah kohort u (199, 200)
	p53 (112, 113, 199, 200)	36, a pacienti z (112, 113)* a přesah kohort u (199, 200)
	TopoIIalpha (112, 113, 200)	31 a pacienti z (112, 113)*
	CDKN2A (112, 113)	pacienti z (112, 113)*
	EGFR, VEGF, p27 (112)	112
	MT, GSTpi, P-GP (114)	76
	Cyclin D1, bcl-2 (200)	31
	Tenascin (112, 199)	148
IPM nesouvisející s PFS	p21 (112)	112
	Caspase 3/ CPP32, EMA (200)	31
	Laminin, fibronectin, collagen II, IV, VI (199)	36
	GFAP (199, 200)	36, přesah kohort u (199, 200)
	Mdm2 (112, 113)	pacienti z (112, 113)*

Tabulka. 3.9 – Souhrn imunohistochemických prognostických markerů (IPM) zkoumaných ve studiích, které byly zařazeny do systematického přehledu a jejich vliv na délku remise (PFS). V tabulce je uveden celkový počet pacientů pro každý IPM. * přesný počet pacientů není z důvodu přesahu kohort jasný. Zkratky viz seznam zkratk.

Diskuze a závěr

Kriteria pro rozlišení klasického (grade II) a anaplastického (grade III) ependymomu podle recentního klasifikačního systému WHO (123) založeného pouze na histopatologické evaluaci jsou stále nepřesná (2-5, 12). Z tohoto důvodu reprezentují ependymomy jedno z nejvíce kontroverzních onkologických onemocnění z hlediska léčebné strategie. Tento problém se samozřejmě negativně odráží i v prognóze pacientů. Identifikace nádorových markerů, které by sloužily k odlišení pacientů s agresivnější formou nádoru, je tedy vysoce žádoucí. Přesnější stratifikace pacientů z hlediska závažnosti onemocnění by mohla vést k optimalizaci léčby, tj. přesnějšímu zařazení do léčebných protokolů.

Systematický přístup k tvorbě souhrnných článků je nyní široce akceptovaný formát syntézy existujících znalostí a důkazů týkajících se diagnostiky, léčby, prognózy a celkové efektivity v medicíně (45). Dosud bylo publikováno několik narativních přehledových článků o prognostických znacích u ependymomů, mezi nimi stojí za pozornost především práce Bouffeta a kol.(21) a Rickerta a kol.(157).

Náš tým provedl první systematický přehled imunohistochemických prognostických markerů u intrakraniálních ependymomů za použití dostupné literatury indexované v největších biomedicínských bibliografických databázích a posouzené z hlediska vztahu jednotlivých znaků k jasně definovaným a reprodukovatelným kritériím, která reflektují prognózu pacientů.

S použitím přísných vstupních kritérií pro publikovaná data, bylo možno provést meta-analýzu dat pouze pro antigen MIB-1, a to proto, že vztah jeho exprese k celkovému přežití pacientů (OS) byl dostatečně dokumentován v 5 publikacích. MIB-1 byl zkoumán v dalších 4 člancích, které však nebylo možno do MA začlenit, a to proto, že sledovaný parametr (PFS) byl odlišný; samostatná MA pro antigen MIB-1 s použitím PFS nemohla být provedena protože se skupiny pacientů v jednotlivých studiích překrývaly. HR a jeho rozptyl ve studii provedené Zamečnickem a kol. (200) se ve výsledku, který se týkal MIB-1, výrazně lišil od ostatních studií zařazených do MA. Tento rozdíl může být způsoben menší kohortou pacientů, jejich věkem a také použitou imunohistochemickou barvicí technikou. K ověření, že výsledek této studie výrazně nemění celkový efekt MA jsme provedli kalkulaci MA s vyloučením této studie. Výsledek (HR = 2.83, 95% CI =1.90-4.22) odpovídal výsledku MA všech kvalifikovaných studií. Pro úplnost jsme také agregovaný odhad HR vypočítali s použitím metody Mantelovy-

Haenszelovy vycházející z modelu fixních efektů. V tomto případě byl sumární odhad HR 2.54 a 95% interval spolehlivosti 1.80-3.57. **Meta-analýza tedy potvrzuje fakt, že pacienti, u kterých se vyskytují intrakraniální ependymomy s vyšší expresí MIB-1 antigenu mají statisticky kratší dobu přežití.** Ostatní studované antigeny včetně strukturálních proteinů, složek mezibuněčné hmoty, proteinů důležitých v kontrole buněčného cyklu jsou prezentovány v tabulkách 3.6, 3.8, 3.9. Omezené množství publikací o těchto antigenech a neúplnost publikovaných statistických dat znemožnily kvantitativní syntézu těchto výsledků prostřednictvím MA.

Při sestavování systematického přehledu jsme čelili podobným obtížím jako výzkumníci jiných týmů (11, 45, 158). Hlavním problémem byla nesourodost metodik jednotlivých studií a rozdílnost klinických aspektů (věk, stádium onemocnění, léčba, délka sledování), použití odlišných cílových kritérií (PFS versus OS), a také v různost protokolů pro imunohistochemické zpracování vzorků a konečné hodnocení preparátů. Navíc, nedostatečně zpracovaná statistika v některých studiích znemožnila kvantitativní syntézu jejich výsledků. Omezení výběru pouze na anglicky psanou literaturu mohlo do SR vnést další zkreslující faktor. Z výše uvedených důvodů musíme připustit, že tento přehled nemusí být zcela vyčerpávající; hlavně však díky striktním kvalitativním kritériím uplatněným při selekci jednotlivých primárních publikací. Musíme souhlasit s jinými výzkumníky, kteří se zabývají sestavováním systematických přehledů prognostických markerů, že k optimálnímu sběru dat je třeba zásadně zlepšit dokumentaci výsledků jednotlivých studií: [1] Při plánování studie prognostických markerů je třeba mít na paměti, že výsledky by měly být prezentovány takovým způsobem, aby je bylo možné prospektivně využít při souhrnné analýze; [2] měly by být používány standardní analytické metody a publikační standardy – cílová kritéria hodnocení by měla být předkládána ve formě HR s parametrem odrážejícím přesnost odhadu (např. 95% CI). Další možností je [3] vytvoření prospektivní online databáze prognostických observačních studií, což by napomohlo ke snížení publikačního zkreslení a také usnadnilo přístup k individuálním patientským datům, které jsou pro souhrnné analýzy nejpřínosnější (11, 79, 158).

V tomto systematickém přehledu jsme potvrdili roli antigenu MIB-1 jako relevantního prognostického markeru u intrakraniálních ependymomů. Dále jsme shromáždili dostupnou relevantní literaturu a identifikovali jsme další potenciálně cenné imunohistochemické prognostické markery u tohoto onemocnění.

4. Závěr

Problematika posuzování kvality informací ve zdravotnictví je v současné době v popředí zájmu nejen lékařů a pacientů, ale i ekonomů, kteří se zaměřují na optimalizaci financování zdravotní péče. Důvodem je jednak narůstající rozsah znalostí a problematická orientace v tak velkém množství dat, zároveň nové zdravotnické technologie a s nimi spojené vyšší náklady. Racionální posouzení a aplikace kvalitních vědeckých výsledků v léčbě pacienta vychází z postupů označovaných jako „medicína založená na důkazech (EBM)“.

V rámci svého doktorského studia jsem se, společně s ostatními postgraduálními studenty školitelského pracoviště (Ústav lékařské informatiky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy), věnoval problematice EBM v širším kontextu. Podílel jsem se na **popisu informačních zdrojů a algoritmu jejich použití v rámci EBM** u několika lékařských oborů - pediatrie (86), neonatologie (98), otorhinolaryngologie (116)). Zaměřil jsem se také na její popularizaci mezi odbornou veřejností (87, 88, 92, 93, 95, 97, 102) a možnosti její výuky prostřednictvím distančních elektronických metod (47, 135).

Největším projektem doktorského studia bylo vytvoření systematického přehledu a meta-analýzy - informačních jednotek, které jsou v rámci EBM považovány za nejcennější. Ke zpracování jsme vybrali nádorovou tematiku, která nebyla doposud systematickým způsobem shrnuta. Vytvořený **systematický přehled imunohistochemicky detekovatelných prognostických markerů v nádorové tkáni ependymálních tumorů** (118) by mohl přispět ke zlepšení diagnostiky tohoto onemocnění, resp. k lepšímu zařazení pacientů do léčebných skupin. Přínosem práce je detailní popis postupu sestavování systematického přehledu a meta-analýzy, se zvláštním zaměřením na sumarizaci prognostických dat. Tato publikace je také významná pro svoji ojedinělost v českém prostředí.

Kromě upravení metodiky a vytvoření výše zmiňovaného systematického přehledu, jsem spolupracoval na tvorbě **meta-analýzy použití thioctidázy u diabetických pacientů** (101) a **vytvoření léčebných doporučení u pacientů s hlubokou žilní trombózou vycházející z EBM paradigmatu** (107-109). S problematikou systematických přehledů souvisí také práce mapující publikované randomizované klinické studie v časopisech vydávaných Českou lékařskou společností J.E. Purkyně (89).

Další oblast, ve které jsem v průběhu studia vyvíjel výzkumnou aktivitu, je ***hodnocení zdravotnických informací prezentovaných v síti Internet***. Podílel jsem se na tvorbě systému *Rankmed* (3-9), který je zaměřen na formální evaluaci webových prezentací zdravotnických institucí (nemocnice, fakulty, farmaceutické společnosti). Naším cílem bylo zjistit váhy jednotlivých parametrů struktury webové prezentace a jejich začlenění do poloautomatického systému. Hodnocení formální úrovně webových stránek slouží především jako kritická zpětná vazba pro jejich tvůrce. Kvalitě obsahu webových stránek jsem se věnoval v rámci projektu *Citmed* (90, 91, 94, 96, 99, 100), který byl zaměřen na vytvoření široce dostupné on-line databáze odkazů na kvalitní lékařské informační zdroje. Kvalita zdrojů je posuzována pomocí několika definovaných kritérií, ranking je založen na počtu webových citací daného zdroje.

Vybrané publikace a citace dokumentující zde zmiňovanou výzkumnou činnost lze nalézt v příloze.

5. Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval: svému školiteli **Pavlu Kasalovi** za přívětivý přístup a nápady v průběhu studia; **Jitce Feberové** a **Theodoru Adlovi** za příjemné a inspirativní diskuze během mého působení na Ústavu lékařské informatiky; **Marii Hladíkové** za rady týkající se statistiky; **Josefu Zámečnickovi** a **Kláře Kuncové** za ochotu, trpělivost a vytrvalost při náročné tvorbě systematického přehledu; **Daniele Rožkové** za podporu při psaní dizertace; **Jiřině Bartůňkové** a **Anně Šedivé** za intenzivní stimulaci před dokončením postgraduálního studia; **Jitce Stejskalové** a **Honzovi Stráskému** za pomoc při získávání literárních zdrojů; a v neposlední řadě **mé ženě** za trpělivost, se kterou snášela mou fyzickou i duševní nepřítomnost v době práce na dizertační práci.

References:

1. *Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness: CRD Guidelines for Those Carrying Out or Commissioning Reviews. CRD Report 4.* 2001, NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York.
2. *Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness: CRD Guidelines for Those Carrying Out or Commissioning Reviews. CRD Report 4.* 2 ed. 2001: NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York,
3. ADLA T., HLADÍKOVÁ M., KASAL P. Využití citací pro hodnocení internetových zdrojů. *Medsoft, abstrakt book*, 2001, s. 51-56.
4. ADLA T., JANDA A. Evaluace webových stránek nemocnic. in MEFA 2002. 2002.
5. ADLA T., KASAL P., HLADÍKOVÁ M., JANDA A., NAIDR J.P., FEBEROVA J., KUBŮ P., POTUČKOVÁ R. Použití automatizovaného systému hodnocení pro porovnání webových prezentací různých skupin zdravotnických institucí. in *Medsoft*. 2005. Beroun.
6. ADLA T., KASAL P., HLADÍKOVÁ M., JANDA A., NAIDR J.P., FEBEROVÁ J., KUBŮ P., POTUČKOVÁ R. Use of automated quality evaluation systema for comparison of health care web pages. Abstrakt, přednáška. in *Mednet 2004*. 2004. Buenos Aires.
7. ADLA T., KASAL P., JANDA A. Normy zdravotnických webových zdrojů. in *Medsoft 2002* 2002. Hradec Králové. s. 143-146.
8. ADLA T., KASAL P., JANDA A., HLADÍKOVÁ M. Kvalita webových zdrojů. *Lékařská knihovna*, 2003, vol. 8, no. 5-6, s. 19-24. 1211-3255.
9. ADLA T., KASAL P., JANDA A., HLADIKOVA M., NAIDR J.P., FEBEROVA J. Weights of criteria for evaluation of health resources on the web. *Technol Health Care*, 2003, vol. 11, s. 367-368.
10. ALTMAN D. *Practical Statistics for Medical Research*. 1999. London: Chapman and Hall, 0-412-27630-5.
11. ALTMAN D., G. LYMAN G.H. Methodological challenges in the evaluation of prognostic factors in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 1998, vol. 52, no. 1-3, s. 289-303.
12. ANDĚL M. Medicína a tradiční myšlení. *Vesmír*, 1993, vol. 72, no. 9, s. 485-9.
13. ASAI A., HOSHINO T., EDWARDS M.S., DAVIS R.L. Predicting the recurrence of ependymomas from the bromodeoxyuridine labeling index. *Childs Nerv Syst*, 1992, vol. 8, no. 5, s. 273-8.
14. ATHANASIOU A., PERUNOVIC B., QUILTY R.D., GORGOULIS V.G., KITTAS C., LOVE S. Expression of mos in ependymal gliomas. *Am J Clin Pathol*, 2003, vol. 120, no. 5, s. 699-705.
15. ATTARD A.R., CORLETT M.J., KIDNER N.J., LESLIE A.P., FRASER I.A. Safety of early pain relief for acute abdominal pain. *BMJ*, 1992, vol. 305, no. 6853, s. 554-6.
16. BAKOVÁ A. Národní lékařská knihovna se představuje Informační zdroje pro Evidence Based Medicine. *Prakt. Lék.*, 2001, vol. 81, no. 8, s. 604.

17. BARTŮNĚK D. Meta-analýza ve výzkumu v oblasti výchovy v přírodě - její výstupy a aktuální stav. *Čes. Kinantropol.*, 2005, vol. 9, no. 1, s. 63-73. 1211-9261.
18. BEGG C., CHO M., EASTWOOD S., HORTON R., MOHER D., OLKIN I., PITKIN R., RENNIE D., SCHULZ K.F., SIMEL D., STROUP D.F. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *Jama*, 1996, vol. 276, no. 8, s. 637-9.
19. BENNETTO L., FOREMAN N., HARDING B., HAYWARD R., IRONSIDE J., LOVE S., ELLISON D. Ki-67 immunolabelling index is a prognostic indicator in childhood posterior fossa ependymomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1998, vol. 24, no. 6, s. 434-40.
20. BERLIN J.A., LAIRD N.M., SACKS H.S., CHALMERS T.C. A comparison of statistical methods for combining event rates from clinical trials. *Stat Med*, 1989, vol. 8, no. 2, s. 141-51.
21. BOUFFET E., PERILONGO G., CANETE A., MASSIMINO M. Intracranial ependymomas in children: a critical review of prognostic factors and a plea for cooperation. *Med Pediatr Oncol*, 1998, vol. 30, no. 6, s. 319-29; discussion 329-31.
22. BRASSEY J. *ATTRACT* [online]. 2002. Dostupné z: <<http://www.attract.wales.nhs.uk/>>
23. BUNUEL ALVAREZ J.C. [Evidence-based medicine: a new way of practicing pediatrics]. *An Esp Pediatr*, 2001, vol. 55, no. 5, s. 440-52.
24. BUREŠ J., KOPÁČOVÁ M., REJCHRT S. Parenteral vs enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *Folia gastroenterologica et hepatologica*, 2006, vol. 4, no. 2, s. 44-54. 1214-4088.
25. CLARKE M.J., STEWART L.A. Obtaining data from randomised controlled trials: how much do we need for reliable and informative meta-analyses? *Bmj*, 1994, vol. 309, no. 6960, s. 1007-10.
26. COCHRAN W.G. Problems arising in the analysis of series of similar experiments. *J Royal Stat Soc B*, 1937, vol. 4, s. 102-118.
27. COCHRANE A.L. *Effectiveness and Efficiency: Random reflections on the helath service*. 1972. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust,
28. COLDITZ G.A., MILLER J.N., MOSTELLER F. How study design affects outcomes in comparisons of therapy. I: Medical. *Stat Med*, 1989, vol. 8, no. 4, s. 441-54.
29. COLE B.F., GELBER R.D., GOLDHIRSCH A. A quality-adjusted survival meta-analysis of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Stat Med*, 1995, vol. 14, no. 16, s. 1771-84.
30. COLLETT D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. 2003: Chapman & Hall/CRC. s. 391, 9781584883258.
31. COOK D.J., GUYATT G.H., RYAN G., CLIFTON J., BUCKINGHAM L., WILLAN A., MCILROY W., OXMAN A.D. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. *Jama*, 1993, vol. 269, no. 21, s. 2749-53.
32. COOPER H.M. *Synthesizing Research: A Guide for Literature Reviews (Applied Social Research Methods)* 1998: Sage Publications, Inc. s. 216, 0761913483.
33. COPLEN S.E., ANTMAN E.M., BERLIN J.A., HEWITT P., CHALMERS T.C. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation*, 1990, vol. 82, no. 4, s. 1106-16.

34. COVELL D.G., UMAN G.C.MANNING P.R. Information needs in office practice: are they being met? *Ann Intern Med*, 1985, vol. 103, no. 4, s. 596-9.
35. CRUZ-SANCHEZ F.F., GARCIA-BACHS M., ROSSI M.L., RODRIGUEZ-PRADOS S., FERRER I., COAKHAM H.B., FERRERES J.C., FIGOLS J.PALACIN A. Epithelial differentiation in gliomas, meningiomas and choroid plexus papillomas. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 1992, vol. 62, no. 1, s. 25-34.
36. DEAR K.B. Iterative generalized least squares for meta-analysis of survival data at multiple times. *Biometrics*, 1994, vol. 50, no. 4, s. 989-1002.
37. DERSIMONIAN R.LAIRD N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 1986, vol. 7, no. 3, s. 177-88.
38. DETSKY A.S., NAYLOR C.D., O'ROURKE K., MCGEER A.J.L'ABBE K.A. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *J Clin Epidemiol*, 1992, vol. 45, no. 3, s. 255-65.
39. DICKERSIN K., MIN Y.I.MEINERT C.L. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *Jama*, 1992, vol. 267, no. 3, s. 374-8.
40. DICKERSIN K., SCHERER R.LEFEBVRE C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ*, 1994, vol. 309, no. 6964, s. 1286-91.
41. DOWNS S.H.BLACK N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*, 1998, vol. 52, no. 6, s. 377-84.
42. DUŠKOVÁ J.BROUKAL Z. Vztah onemocnění parodontu a diabetu - metaanalýza výsledků průřezových a intervenčních studií. *Čes. Stomat.*, 2003, vol. 103/21, no. 2, s. 63-77. 1210-7891.
43. EASTERBROOK P.J., BERLIN J.A., GOPALAN R.MATTHEWS D.R. Publication bias in clinical research. *Lancet*, 1991, vol. 337, no. 8746, s. 867-72.
44. EBELL M.H., BARRY H.C., SLAWSON D.C.SHAUGHNESSY A.F. Finding POEMs in the medical literature. *J Fam Pract*, 1999, vol. 48, no. 5, s. 350-5.
45. EGGER M., DAVEY SMITH G.ALTMAN D. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. 2001. London: BMJ.s. 487, 0-7279-1488-X.
46. FEBEROVA J. *Jak na Medline efektivně*. 2004. Praha: Triton.s. 96, 80-7254-502-7.
47. FEBEROVA J., DOSTÁLOVÁ T., HLADÍKOVÁ M., KASAL P., POLÁŠEK J., SEYDLOVÁ M., JANDA A.SCHWARZ D. Evaluation of 5-year Experience with E-learning Techniques at the Charles University in Prague. Impact on Quality of Teaching and Students' Achievements. *Submitted*, 2010. 0142-159X.
48. FIGARELLA-BRANGER D., CIVATTE M., BOUVIER-LABIT C., GOUVERNET J., GAMBARELLI D., GENTET J.C., LENA G., CHOUX M.PELLISSIER J.F. Prognostic factors in intracranial ependymomas in children. *J Neurosurg*, 2000, vol. 93, no. 4, s. 605-13.
49. FIGARELLA-BRANGER D., GAMBARELLI D., DOLLO C., DEVICTOR B., PEREZ-CASTILLO A.M., GENITORI L., LENA G., CHOUX M.PELLISSIER J.F. Infratentorial ependymomas of childhood. Correlation between histological features, immunohistological phenotype, silver nucleolar organizer region staining values and post-operative survival in 16 cases. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1991, vol. 82, no. 3, s. 208-16.

50. FLEISS J.L. Analysis of data from multiclinic trials. *Control Clin Trials*, 1986, vol. 7, no. 4, s. 267-75.
51. FLEISS J.L. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res*, 1993, vol. 2, no. 2, s. 121-45.
52. FLEISS J.L.GROSS A.J. Meta-analysis in epidemiology, with special reference to studies of the association between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer: a critique. *J Clin Epidemiol*, 1991, vol. 44, no. 2, s. 127-39.
53. FOREMAN N.K., LOVE S.THORNE R. Intracranial ependymomas: analysis of prognostic factors in a population-based series. *Pediatr Neurosurg*, 1996, vol. 24, no. 3, s. 119-25.
54. FRIED M., MILLER K.KORMANOVA K. Literature review of comparative studies of complications with Swedish band and Lap-Band. *Obes Surg*, 2004, vol. 14, no. 2, s. 256-60.
55. GILBERTSON R.J., BENTLEY L., HERNAN R., JUNTILA T.T., FRANK A.J., HAAPASALO H., CONNELLY M., WETMORE C., CURRAN T., ELENIUS K.ELLISON D.W. ERBB receptor signaling promotes ependymoma cell proliferation and represents a potential novel therapeutic target for this disease. *Clin Cancer Res*, 2002, vol. 8, no. 10, s. 3054-64.
56. GLADKIJ I. [The Cochrane Collaboration. A new path to improving medical knowledge]. *Cas Lek Cesk*, 1996, vol. 135, no. 22, s. 733-5.
57. GLASS G.V. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res*, 1976, vol. 5, s. 3-8.
58. GÖPFERTO VÁ D. *Epidemiologie*. 1999. Praha: Triton,
59. GREENHALGH T. *How to Read a Paper*. 2001. London: BMJ,
60. GREENHALGH T. How to read a paper: The Medline database. *BMJ*, 1997, vol. 315, no. 7101, s. 180-183.
61. GREENHALGH T. *Jak pracovat s vědeckou publikací*. 2003. Praha: Grada.s. 208, 80-247-0310-6.
62. GREENHALGH T.DONALD A. *Evidence based health care workbook: understanding research : for individual and group learning* 0727914472.
63. GREGOIRE G., DERDERIAN F.LE LORIER J. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: is there a Tower of Babel bias? *J Clin Epidemiol*, 1995, vol. 48, no. 1, s. 159-63.
64. GUYOTAT J., CHAMPIER J., JOUVET A., SIGNORELLI F., HOUZARD C., BRET P., SAINT PIERRE G.FEVRE MONTANGE M. Differential expression of somatostatin receptors in ependymoma: implications for diagnosis. *Int J Cancer*, 2001, vol. 95, no. 3, s. 144-51.
65. HAYNES R.B. Of studies, summaries, synopses, and systems: the "4S" evolution of services for finding current best evidence. *Evid Based Ment Health*, 2001, vol. 4, no. 2, s. 37-9.
66. HEBÁK P., Učíme statistiku, in *Stakan I-II*, Antoch, J., Editor. 2000, Čs. Stat. Spol.: Praha. s. 3-16.
67. HEDGES L.V.OLIN I. *Statistical Methods for Meta-Analysis* 1985. London: Academic Press, 0123363802.
68. HENDL J. [Meta-analysis in medicine]. *Cas Lek Cesk*, 2002, vol. 141, no. 8, s. 235-9.

69. HENDL J. *Přehled statistických metod zpracování dat*. 1 ed. 2004. Praha: Portál.s. 584, 80-7178-820-1.
70. HENDL J. Syntéza vědeckých výsledků a meta-analýza. *Čes. Kinantropol.*, 2001, vol. 5, no. 1, s. 103-119. 1211-9261.
71. HERSH W.R.HICKAM D.H. How well do physicians use electronic information retrieval systems? A framework for investigation and systematic review. *Jama*, 1998, vol. 280, no. 15, s. 1347-52.
72. HO D.M., HSU C.Y., WONG T.T.CHIANG H. A clinicopathologic study of 81 patients with ependymomas and proposal of diagnostic criteria for anaplastic ependymoma. *J Neurooncol*, 2001, vol. 54, no. 1, s. 77-85.
73. HORTON R. Medical editors trial amnesty. *Lancet*, 1997, vol. 350, no. 9080, s. 756.
74. HULBERT M.F. Efficacy of eyepad in corneal healing after corneal foreign body removal. *Lancet*, 1991, vol. 337, no. 8742, s. 643.
75. HUNINK M.G.WONG J.B. Meta-analysis of failure-time data with adjustment for covariates. *Med Decis Making*, 1994, vol. 14, no. 1, s. 59-70.
76. HUNT D.L., JAESCHKE R.MCKIBBON K.A. Users' guides to the medical literature: XXI. Using electronic health information resources in evidence-based practice. Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama*, 2000, vol. 283, no. 14, s. 1875-9.
77. HUNT M. *How Science Takes Stock : The Story of Meta-Analysis* 1997. New York: Russell Sage Foundation.s. 210, 0871543893.
78. HURT K., KRAUS I., POKORNÝ R., RAKOVIČOVÁ I., PIPKA M., WIEREROVÁ O.HALAD M. Nuchální translucence - metaanalýza. 17. neonatologické dny.České Budějovice, 5.-6.11.1998. Abstrakt. *Neonatal. Listy*, 1998, vol. 4, no. 3, s. 157. 1211-1600.
79. HUTCHON D.J. Publishing raw data and real time statistical analysis on e-journals. *Bmj*, 2001, vol. 322, no. 7285, s. 530.
80. CHALMERS I., ADAMS M., DICKERSIN K., HETHERINGTON J., TARNOW-MORDI W., MEINERT C., TONASCIA S.CHALMERS T.C. A cohort study of summary reports of controlled trials. *Jama*, 1990, vol. 263, no. 10, s. 1401-5.
81. CHALMERS T.C., FRANK C.S.REITMAN D. Minimizing the three stages of publication bias. *Jama*, 1990, vol. 263, no. 10, s. 1392-5.
82. CHALMERS T.C., MATTA R.J., SMITH H., JR.KUNZLER A.M. Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1977, vol. 297, no. 20, s. 1091-6.
83. CHALMERS T.C., SMITH H., JR., BLACKBURN B., SILVERMAN B., SCHROEDER B., REITMAN D.AMBROZ A. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials*, 1981, vol. 2, no. 1, s. 31-49.
84. CHENE G.THOMPSON S.G. Methods for summarizing the risk associations of quantitative variables in epidemiologic studies in a consistent form. *Am J Epidemiol*, 1996, vol. 144, no. 6, s. 610-21.
85. JACKSON H. Effect of eye-pads on healing of simple corneal abrasions. *Br Med J*, 1960, vol. 5200, s. 713.
86. JANDA A. Informační zdroje pro pediatrickou praxi vycházející z principů Evidence-based medicine *Čes.-slov. Pediat.*, 2003, vol. 58, no. 5, s. 329-337.
87. JANDA A. Využití Evidence-based medicine v ČR. in MEFA 2002. 2002.

88. JANDA A. Zdroje pro Evidence based medicine. in Medsoft 2002. 2002. Hradec Králové.
89. JANDA A.ADLA T. Klinické studie v České republice. in Fakultní studentská vědecká konference 2003. 2003. UK 2. LF, Praha.
90. JANDA A., ADLA T., FEBEROVÁ J., HLADÍKOVÁ M., NAIDR J., JIRÁŇOVÁ J.KASAL P. Link Popularity and Other Quality Criteria Used in Evaluation of Paediatric Information Resources on the Internet. Mednet 2005, Praha. Abstrakt, poster. *Technol Health Care*, 2005, s. 406-407. 0928-7329.
91. JANDA A., ADLA T., FEBEROVÁ J., HLADÍKOVÁ M., NAIDR J., JIRÁŇOVÁ J.KASAL P. Webová citovanost a další kritéria kvality použitelná při hodnocení pediatrických informačních zdrojů. Abstrakt, přednáška. in Medsoft 2006. 2006: Tech-market. s. 63. 80-86742-12-1.
92. JANDA A., ADLA T., FEBEROVA J.KASAL P. Evidence-based medicine (EBM) - algoritmus vyhledávání relevantních informačních zdrojů v medicíně. Demonstrace na konkrétních příkladech v pediatrii 25. dni lekárskej biofyziky 2002. Vrútky-Piatrová 22.-24.5.2002. Abstrakt. *Pelikán*, 2002, vol. 10, s. 19-20. 80-902898-2-7.
93. JANDA A., ADLA T., FEBEROVA J.KASAL P. Klinické rozhodování v pediatrii s využitím principů Evidence-based medicine (EBM). Abstrakt, přednáška. in V. český pediatrický kongres s mezinárodní účastí. 2002. Teplice.
94. JANDA A., ADLA T., FEBEROVA J., NAIDR J.P., HLADIKOVA M.KASAL P. Automatizovaný systém pro posuzování lékařských webových zdrojů podle kritérií kvality. Abstrakt, přednáška. in XXVI. Dny lékařské biofyziky, konference s mezinárodní účastí. 2003. Senohraby 2003: AZ - tisk, Praha. s. 41.
95. JANDA A., ADLA T.KASAL P. Stav a možnosti využití Evidence-Based Medicine (EBM) v České republice. Abstrakt, přednáška. in Medsoft 2002. 2002. Hradec Králové: Tech-Market, Praha. s. 151-156. 80-86114-40-60.
96. JANDA A., ADLA T.KASAL P. Systém pro podporu vyhledávání webových zdrojů podle kritérií kvality. Abstrakt, přednáška. in Medsoft 2003. 2003. Brno.
97. JANDA A., FEBEROVÁ J.KASAL P. Klinické rozhodování v nefrologii s využitím principů Evidence-based medicine (EBM). Abstrakt, přednáška. in 25. pracovní dny dětské nefrologie. 2004. Olomouc. s. 18.
98. JANDA A.KASAL P. Použití evidence-based medicine (EBM) v pediatrii a neonatologii. *Neonatal. Listy*, 2004.
99. JANDA A.KASAL P. Testování skladby zdravotnických webových stránek. Abstrakt, přednáška. in Medsoft 2001. 2001: Tech-Market. s. 57-63. 80-86114-40-6.
100. JANDA A., KASAL P., ADLA T., FEBEROVÁ J., HLADÍKOVÁ M., NAIDR J.P.POTŮČKOVÁ R. CITMED - system for searching and presenting health care related web resources based on quality criteria. Mednet 2003, Ženeva. Abstrakt, poster. *Technol Health Care*, 2003, vol. 11, no. 5, s. 367-368. 0928-7329.
101. JANDA A., KASAL P., KASALOVÁ Z.J.HLADÍKOVÁ M. Využití metaanalýzy informací v lékařství - demonstrace na modelu diabetické neuropatie 25. dni lekárskej biofyziky 2002. Vrútky-Piatrová 22.-24.5.2002. Abstrakt, přednáška. *Pelikán*, 2002, vol. 10, no. 7, s. 19. 80-902898-2-7.
102. JANDA A.VEJVALKA J. Evidence-based medicine in pediatrics. Abstrakt, přednáška. in Europaediatrics 2003. 2003. Praha.

103. JAROLÍMKOVÁ A. Evidence based medicine a její vliv na činnost lékařských knihoven a informačních středisek. *Národní knihovna. Knihovnická revue*, 2004, vol. 15, no. 2, s. 75-81.
104. JUNI P., WITSCHI A., BLOCH R.EGGER M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *Jama*, 1999, vol. 282, no. 11, s. 1054-60.
105. KAISER P.K. A comparison of pressure patching versus no patching for corneal abrasions due to trauma or foreign body removal. Corneal Abrasion Patching Study Group. *Ophthalmology*, 1995, vol. 102, no. 12, s. 1936-42.
106. KASAL P., NAIDR J., FEBEROVA J.HLADIKOVA M. [Present status and perspectives in international cooperation in the Cochrane Collaboration]. *Sb Lek*, 1998, vol. 99, no. 4, s. 601-7.
107. KASALOVÁ Z., KASALOVÁ Z.J., KASAL P.JANDA A. Hluboká žilní trombóza - klinické rozhodování a prokázaná fakta. *Zdrav. Nov. ČR, Příl. Léč. Listy*, 2003, vol. 52, no. 39, s. 10-14.
108. KASALOVÁ Z.J., KASALOVÁ Z., KASAL P.A. J. Ambulantní léčba hluboké žilní trombózy v praxi. XI. Angiologické sympozium s postgraduální tematikou. Valtice. 16.17.7.2005. Abstrakt. *Angiologické sympozium s postgraduální tematikou.*, 2005, s. 26.
109. KASALOVÁ Z.J., KASALOVÁ Z., KASAL P.A. J. Evidence based aspects of deep vein thrombosis treatment. XXXth Angiological days 2005 with international participation, Prague, Czech Republic, 24.-26.2. 2005. Abstrakt. *CEVJ*, 2005, vol. 4, no. 1, s. 13. 1214-3901.
110. KIRKPATRICK J.N., HOH H.B.COOK S.D. No eye pad for corneal abrasion. *Eye*, 1993, vol. 7 (Pt 3), s. 468-71.
111. KORSHUNOV A.GOLANOV A. Immunohistochemical analysis of p18INK4C and p14ARF protein expression in 117 oligodendrogliomas: correlation with tumor grade and clinical outcome. *Arch Pathol Lab Med*, 2002, vol. 126, no. 1, s. 42-8.
112. KORSHUNOV A., GOLANOV A.TIMIRGAZ V. Immunohistochemical markers for prognosis of ependymal neoplasms. *J Neurooncol*, 2002, vol. 58, no. 3, s. 255-70.
113. KORSHUNOV A., GOLANOV A.TIMIRGAZ V. p14ARF protein (FL-132) immunoreactivity in intracranial ependymomas and its prognostic significance: an analysis of 103 cases. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2001, vol. 102, no. 3, s. 271-7.
114. KORSHUNOV A., SYCHEVA R., TIMIRGAZ V.GOLANOV A. Prognostic value of immunoexpression of the chemoresistance-related proteins in ependymomas: an analysis of 76 cases. *J Neurooncol*, 1999, vol. 45, no. 3, s. 219-27.
115. KORSHUNOV A., TIMIRGAZ V.GOLANOV A. Prognostic value of aberrant p53 immunoexpression for the recurrence of ependymoma: An analysis of 76 cases. *Neuropathology*, 1999, vol. 19, s. 380-385.
116. KUČYŇKOVÁ Z., JANDA A., BETKA J.KASAL P. Medicína založená na důkazech a rinosinusitidy Evidence-based medicine and rhinosinusitis. *Otorinolaryng. a Foniat.*, 2003, vol. 52, no. 1, s. 22-26.
117. KUČYŇKOVÁ Z.P. K. Doporučené postupy a rinosinusitidy. *Respirace*, 2001, vol. 7, no. 4, s. 120-123.
118. KUNCOVA K., JANDA A., KASAL P.ZAMECNIK J. Immunohistochemical Prognostic Markers in Intracranial Ependymomas: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathol Oncol Res*, 2009, vol. 15, no. 4, s. 605-14. 1219-4956.

119. KURT E., ZHENG P.P., HOP W.C., VAN DER WEIDEN M., BOL M., VAN DEN BENT M.J., AVEZAAT C.J.KROS J.M. Identification of relevant prognostic histopathologic features in 69 intracranial ependymomas, excluding myxopapillary ependymomas and subependymomas. *Cancer*, 2006, vol. 106, no. 2, s. 388-95.
120. L'ABBE K.A., DETSKY A.S.O'ROURKE K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med*, 1987, vol. 107, no. 2, s. 224-33.
121. LIPSEY M.W.WILSON D.B. *Practical Meta-analysis*. 2007: Inc Sage Publications.s. 264, 9780761921677.
122. LITTENBERG B. Aminophylline treatment in severe, acute asthma. A meta-analysis. *Jama*, 1988, vol. 259, no. 11, s. 1678-84.
123. LOUIS D.N., WIESTLER O.D.CAVANEE W.K. *Classification of the Tumours of the Cantra Nervous System*. 3rd ed. 2007. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC),
124. MACHIN D., CHEUNG Y.B.PARMAR M.K.B. *Survival analysis: practical aproach*. 2nd ed. 2006. Chichester: Wiley.s. 278, 978-0470870402.
125. MALÝ M., Poznámky k výuce biostatistiky, in *Stakan I-II*, Antoch, J., Editor. 2000, Čs. Stat. Spol.: Praha. s. 31-38.
126. MANTEL N.HAENZEL W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*, 1959, vol. 22, s. 719-748.
127. MATOULKOVÁ P. Délka antikoagulační terapie po prodělaném žilním tromboembolismu; metaanalýza. *Remedia*, 2005, vol. 15, no. 4-5, s. 438-439. 0862-8947.
128. MATOULKOVÁ P. Zhodnocení přínosů a rizik sedativních hypnotik u starších osob: metaanalýza. *Remedia*, 2005, vol. 15, no. 6, s. 548-549. 0862-8947.
129. MIHÁL D. Pediatrie založená na důkazech. *Pediat. pro Praxi*, 2003, vol. 4, no. 4, s. 216.
130. MOHER D., COOK D.J., EASTWOOD S., OLKIN I., RENNIE D.STROUP D.F. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*, 1999, vol. 354, no. 9193, s. 1896-900.
131. MOHER D., JADAD A.R., NICHOL G., PENMAN M., TUGWELL P.WALSH S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials*, 1995, vol. 16, no. 1, s. 62-73.
132. MOHER D., JADAD A.R.TUGWELL P. Assessing the quality of randomized controlled trials. Current issues and future directions. *Int J Technol Assess Health Care*, 1996, vol. 12, no. 2, s. 195-208.
133. MOYER V.ELLIOTT E. How to practice evidence-based pediatrics. *West J Med*, 2001, vol. 174, no. 3, s. 158-9.
134. NAGASHIMA T., HOSHINO T., CHO K.G., EDWARDS M.S., HUDGINS R.J.DAVIS R.L. The proliferative potential of human ependymomas measured by in situ bromodeoxyuridine labeling. *Cancer*, 1988, vol. 61, no. 12, s. 2433-8.
135. NAIDR J.P., ADLA T., JANDA A., FEBEROVA J., KASAL P.HLADIKOVA M. Long-term retention of knowledge after a distance course in medical informatics at Charles University Prague. *Teach Learn Med*, 2004, vol. 16, no. 3, s. 255-9.
136. NAYLOR C.D. Meta-analysis of controlled clinical trials. *J Rheumatol*, 1989, vol. 16, no. 4, s. 424-6.

137. NOVOTNY L.VITEK L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2003, vol. 228, no. 5, s. 568-71.
138. OXMAN A.D.GUYATT G.H. Guidelines for reading literature reviews. *Cmaj*, 1988, vol. 138, no. 8, s. 697-703.
139. PACE S.BURKE T.F. Intravenous morphine for early pain relief in patients with acute abdominal pain. *Acad Emerg Med*, 1996, vol. 3, no. 12, s. 1086-92.
140. PARMAR M. *Survival analysis: practical approach*. 1995. Chichester: Wiley,
141. PARMAR M.K.MACHIN D. *Survival Analysis. A Practical Approach*. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd.s. 255,
142. PARMAR M.K., TORRI V.STEWART L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med*, 1998, vol. 17, no. 24, s. 2815-34.
143. PEARSON E.S. The probability integral transformation for testing goodness of and combining independent test of significance. *Biometrika*, 1938, vol. 30, s. 134-148.
144. PEARSON K. *BMJ*, 1904, vol. 3, s. 1243-1246.
145. PETITTI D.B. *Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis : methods for quantitative synthesis in medicine* 2000. New York: Oxford University Press.s. 360, 0195133641.
146. PETO R. Why do we need systematic overviews of randomized trials? *Stat Med*, 1987, vol. 6, no. 3, s. 233-44.
147. PETO R., PIKE M.C., ARMITAGE P., BRESLOW N.E., COX D.R., HOWARD S.V., MANTEL N., MCPHERSON K., PETO J.SMITH P.G. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer*, 1977, vol. 35, no. 1, s. 1-39.
148. POLLACK I.F., GERSZTEN P.C., MARTINEZ A.J., LO K.H., SHULTZ B., ALBRIGHT A.L., JANOSKY J.DEUTSCH M. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery*, 1995, vol. 37, no. 4, s. 655-66; discussion 666-7.
149. PRAYSON R.A. Clinicopathologic study of 61 patients with ependymoma including MIB-1 immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol*, 1999, vol. 3, no. 1, s. 11-8.
150. PRAYSON R.A. Cyclin D1 and MIB-1 immunohistochemistry in ependymomas: a study of 41 cases. *Am J Clin Pathol*, 1998, vol. 110, no. 5, s. 629-34.
151. PRENTICE R.L.THOMAS D.B. On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res*, 1987, vol. 49, s. 285-401.
152. PREUSSER M., WOLFSBERGER S., CZECH T., SLAVC I., BUDKA H.HAINFELLNER J.A. Survivin expression in intracranial ependymomas and its correlation with tumor cell proliferation and patient outcome. *Am J Clin Pathol*, 2005, vol. 124, no. 4, s. 543-9.
153. PREUSSER M., WOLFSBERGER S., HABERLER C., BREITSCHOPF H., CZECH T., SLAVC I., HARRIS A.L., ACKER T., BUDKA H.HAINFELLNER J.A. Vascularization and expression of hypoxia-related tissue factors in intracranial ependymoma and their impact on patient survival. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2005, vol. 109, no. 2, s. 211-6.
154. RAWLINGS C.E., 3RD, GIANGASPERO F., BURGER P.C.BULLARD D.E. Ependymomas: a clinicopathologic study. *Surg Neurol*, 1988, vol. 29, no. 4, s. 271-81.

155. RENNIE D.FLANAGIN A. Publication bias. The triumph of hope over experience. *Jama*, 1992, vol. 267, no. 3, s. 411-2.
156. REZAI A.R., WOO H.H., LEE M., COHEN H., ZAGZAG D.EPSTEIN F.J. Disseminated ependymomas of the central nervous system. *J Neurosurg*, 1996, vol. 85, no. 4, s. 618-24.
157. RICKERT C.H., PROBST-COUSIN S.GULLOTTA F. Primary intracranial neoplasms of infancy and early childhood. *Childs Nerv Syst*, 1997, vol. 13, no. 10, s. 507-13.
158. RILEY R.D., ABRAMS K.R., SUTTON A.J., LAMBERT P.C., JONES D.R., HENEY D.BURCHILL S.A. Reporting of prognostic markers: current problems and development of guidelines for evidence-based practice in the future. *Br J Cancer*, 2003, vol. 88, no. 8, s. 1191-8.
159. RILEY R.D., HENEY D., JONES D.R., SUTTON A.J., LAMBERT P.C., ABRAMS K.R., YOUNG B., WAILOO A.J.BURCHILL S.A. A systematic review of molecular and biological tumor markers in neuroblastoma. *Clin Cancer Res*, 2004, vol. 10, no. 1 Pt 1, s. 4-12.
160. RITTER A.M., HESS K.R., MCLENDON R.E.LANGFORD L.A. Ependymomas: MIB-1 proliferation index and survival. *J Neurooncol*, 1998, vol. 40, no. 1, s. 51-7.
161. ROBERTSON P.L., ZELTZER P.M., BOYETT J.M., RORKE L.B., ALLEN J.C., GEYER J.R., STANLEY P., LI H., ALBRIGHT A.L., MCGUIRE-CULLEN P., FINLAY J.L., STEVENS K.R., JR., MILSTEIN J.M., PACKER R.J.WISOFF J. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg*, 1998, vol. 88, no. 4, s. 695-703.
162. ROMA A.A.PRAYSON R.A. Expression of cyclo-oxygenase-2 in ependymal tumors. *Neuropathology*, 2006, vol. 26, no. 5, s. 422-8.
163. ROSENBERG W., RICHARDSON W., HAYNES R.SACKETT D., Surveys of self reported reading times of consultants in Oxford, Birmingham, Milton-Keynes, Bristol, Leicester, and Glasgow, 1995., in *Evidence-Based Medicine*. 1997, Churchill-Livingstone: London.
164. SACKETT D., STRAUS S., RICHARDSON W., ROSENBERG W.HAYNES R. *Evidence-based Medicine. How to Practice and Teach EBM*. 2000. London: Churchill Livingstone, 0-443-06240-4.
165. SACKETT D.L., E. S.S., RICHARDSON W.S., ROSENBERG W.M.HAYNES R.B., Levels of evidence and grades of recommendations, in *Evidence-based medicine: how to teach and practice EBM*. 2000, Churchill Livingstone, Harcourt Publishers Limited: London. s. 173-177.
166. SACKETT D.L., ROSENBERG W.M., GRAY J.A., HAYNES R.B.RICHARDSON W.S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj*, 1996, vol. 312, no. 7023, s. 71-2.
167. SACKS H.S., BERRIER J., REITMAN D., ANCONA-BERK V.A.CHALMERS T.C. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med*, 1987, vol. 316, no. 8, s. 450-5.
168. SACKS H.S., REITMAN D., PAGANO D.KUPELNICK B. Meta-analysis: an update. *Mt Sinai J Med*, 1996, vol. 63, no. 3-4, s. 216-24.

169. SHUANGSHOTI S., RUSHING E.J., MENA H., OLSEN C.SANDBERG G.D. Supratentorial extraventricular ependymal neoplasms: a clinicopathologic study of 32 patients. *Cancer*, 2005, vol. 103, no. 12, s. 2598-605.
170. SCHERER R.W., DICKERSIN K.LANGENBERG P. Full publication of results initially presented in abstracts. A meta-analysis. *Jama*, 1994, vol. 272, no. 2, s. 158-62.
171. SCHIFFER D., CAVALLA P., MIGHELI A., GIORDANA M.T.CHIADO-PIAT L. Bcl-2 distribution in neuroepithelial tumors: an immunohistochemical study. *J Neurooncol*, 1996, vol. 27, no. 2, s. 101-9.
172. SCHIFFER D., CHIO A., GIORDANA M.T., PEZZULO T.VIGLIANI M.C. Proliferating cell nuclear antigen expression in brain tumors, and its prognostic role in ependymomas: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1993, vol. 85, no. 5, s. 495-502.
173. SCHRODER R., PLONER C.ERNESTUS R.I. The growth potential of ependymomas with varying grades of malignancy measured by the Ki-67 labelling index and mitotic index. *Neurosurg Rev*, 1993, vol. 16, no. 2, s. 145-50.
174. SIMES R.J. Confronting publication bias: a cohort design for meta-analysis. *Stat Med*, 1987, vol. 6, no. 1, s. 11-29.
175. SMOLÍK P. Melatonin a poruchy spánku - metaanalýza kontrolovaných studií 1999-2001 10. celostátní konference biologické psychiatrie. Luhačovice, 6.-9. června 2001. Abstrakt. *Psychiatrie, Suppl.*, 2001, vol. 5, no. 2, s. 121-122. 1211-7579.
176. STANGL D.K.BERRY D.A. *Meta-Analysis in Medicine and Health Policy*. 2000. New York: Marcel Dekker.s. 398, 0-8247-9030-8.
177. STARKA L. [Testosterone treatment of sarcopenia]. *Vnitr Lek*, 2006, vol. 52, no. 10, s. 909-11.
178. STERLING T.D. Publication decisions and their possible effects on inferences drawn tests of significance - or vice versa. *Am Stat Assoc*, 1959, vol. 54, s. 30-4.
179. STERLING T.D., ROSENBAUM W.L.WEINKAM J.J. Publication decisions revisited: the effect of the outcome of statistical tests on the decision to publish and vice versa. *Am Statistician*, 1995, vol. 49, s. 108-12.
180. STERN J.M.SIMES R.J. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *Bmj*, 1997, vol. 315, no. 7109, s. 640-5.
181. STEWART L.A.PARMAR M.K. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet*, 1993, vol. 341, no. 8842, s. 418-22.
182. SUTTON A. *Methods for meta-analysis in medical research*. 2000. London: John Wiley,
183. SUTTON A.J., ABRAMS K.R., JONES D.R., SHELDON T.A.SONG F. *Methods for Meta-analysis in Medical Research*. 2000. Chichester: John Wiley and Sons, Ltd.s. 317, 0-471-49066-0.
184. SUTTON A.J., DUVAL S.J., TWEEDIE R.L., ABRAMS K.R.JONES D.R. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *Bmj*, 2000, vol. 320, no. 7249, s. 1574-7.
185. ŠMERHOVSKÝ Z., GÖPFERTO VÁ D.FEBEROVÁ J. *Medicina založená na důkazech z pohledu klinické epidemiologie*. 2007. Praha: Univerzita Karlova v Praze.s. 245, 978-80-246-1314-7.
186. TABORI U., MA J., CARTER M., ZIELENSKA M., RUTKA J., BOUFFET E., BARTELS U., MALKIN D.HAWKINS C. Human telomere reverse transcriptase

- expression predicts progression and survival in pediatric intracranial ependymoma. *J Clin Oncol*, 2006, vol. 24, no. 10, s. 1522-8.
187. TAKEUCHI H., KUBOTA T., SATO K., LLENA J.F.,HIRANO A. Epithelial differentiation and proliferative potential in spinal ependymomas. *J Neurooncol*, 2002, vol. 58, no. 1, s. 13-9.
188. THOMPSON S.G.,POCOCK S.J. Can meta-analyses be trusted? *Lancet*, 1991, vol. 338, no. 8775, s. 1127-30.
189. VAVERKA M. Metaanalýza invazní léčby piálních AVM Program a abstrakta symposia SIR. Špindlerův Mlýn, 19.5.2000. *Čes. Radiol.*, 2000, vol. 55, no. 2, s. 6-8 kuléru 1210-7883.
190. VERSTEGEN M.J., LEENSTRA D.T., IJLST-KEIZERS H.,BOSCH D.A. Proliferation- and apoptosis-related proteins in intracranial ependymomas: an immunohistochemical analysis. *J Neurooncol*, 2002, vol. 56, no. 1, s. 21-8.
191. VEVERA J. [Cholesterol, violence and suicide--history of errors]. *Cas Lek Cesk*, 2006, vol. 145, no. 2, s. 118-22; discussion 123-5.
192. VOEST E.E., VAN HOUWELINGEN J.C.,NEIJT J.P. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival (measured with the log (relative risk) as main objectives. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1989, vol. 25, no. 4, s. 711-20.
193. WHITEHEAD A. *Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials*. 2002. Chichester: Wiley.s. 337, 0-471-98370-5.
194. WHITEHEAD A.,WHITEHEAD J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Stat Med*, 1991, vol. 10, no. 11, s. 1665-77.
195. WIDIMSKÝ P., GROCH L., BEDNÁŘ F., VORÁČ D., ŽELÍZKO M., ASCHERMANN M., BRANNY M., ŠTÁSEK J., FORMÁNEK P.,BUDĚŠÍNSKÝ T. Meta-analysis of the PRAGUE 1 + 2 studies. *Cor et Vasa*, 2003, vol. 45, no. 3, s. 130-133. 0010-8650.
196. WOLF F.M. *Meta-Analysis: Quantitative Methods for Research Synthesis*. 1986. Newbury Park, Calif: Sage Publications,
197. WOLFSBERGER S., FISCHER I., HOFTBERGER R., BIRNER P., SLAVC I., DIECKMANN K., CZECH T., BUDKA H.,HAINFELLNER J. Ki-67 immunolabeling index is an accurate predictor of outcome in patients with intracranial ependymoma. *Am J Surg Pathol*, 2004, vol. 28, no. 7, s. 914-20.
198. YUSUF S., PETO R., LEWIS J., COLLINS R.,SLEIGHT P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*, 1985, vol. 27, no. 5, s. 335-71.
199. ZAMECNIK J., CHANOVA M., TICHY M.,KODET R. Distribution of the extracellular matrix glycoproteins in ependymomas--an immunohistochemical study with follow-up analysis. *Neoplasma*, 2004, vol. 51, no. 3, s. 214-22.
200. ZAMECNIK J., SNUDERL M., ECKSCHLAGER T., CHANOVA M., HLADIKOVA M., TICHY M.,KODET R. Pediatric intracranial ependymomas: prognostic relevance of histological, immunohistochemical, and flow cytometric factors. *Mod Pathol*, 2003, vol. 16, no. 10, s. 980-91.

6. Seznam příloh

1. Popis nejdůležitějších EBM informačních zdrojů dostupných online v rámci sítě Internet
2. Seznam použitých zkratk
3. Přehled veškeré publikační činnosti
4. Příklady publikací, které se vztahují k tématu dizertace

Popis nejdůležitějších EBM informačních zdrojů dostupných online v rámci sítě Internet (řazeno abecedně)

Název: **ACP Journal Club**



URL: <http://www.acpjc.org/>

Autor: The American College of Physicians - American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM), USA

Forma: časopis (tištěná, on-line verze)

Rok vzniku: 1991

Zdroj: přes 100 časopisů, seznam viz
http://www.acpjc.org/shared/journals_reviewed.htm

Popis: Sesterská publikace časopisu EBM Journal, podobný způsob zpracování. Pravidelné prohledávání časopisů zabývající se interní medicínou; vybírány jsou kvalitní a klinicky relevantní články. Obsah je zpracován formou strukturovaného abstraktu a je připojen komentář. Časopis je součástí databáze Evidence-Based Medicine Reviews – EBMR (produkt Ovid Technologies).

Aktualizace: každé 2 měsíce

Cena (roční): 78,- USD on-line verze, tištěná verze není v Evropě distribuována

Název: **Bandolier**



URL: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/>

Autor: Pain Research, University of Oxford, UK

Forma: časopis; tištěná, on-line verze

Rok vzniku: 1994 (tištěná verze), 1995 (on-line verze)

- Zdroj:** Pubmed, Cochrane knihovna a další zdroje (systematické přehledy, meta-analýzy)
- Popis:** Publikace již existujících systematických – zkráceno, přehledně uspořádáno, doplněn komentářem; event. tvorba původních přehledů na dané téma (např. migréna). Náklad tištěné verze je 25 000 kusů; určeno především pro praktické lékaře ve Velké Británii.
- Aktualizace:** měsíčně
- Cena:** zdarma
- Název:** **Clinical Evidence**
- URL:** <http://www.clinicalevidence.org>
- Autor:** BMJ Publishing Group, UK
- Forma:** kompendium
- Zdroj:** systematické přehledy, randomizované kontrolované studie; prohledáváno především: Medline, Embase, Cochrane knihovna, ACP Journal Club
- Popis:** Sumarizace současných znalostí v daných oblastech, 21 specializací. Zaměřeno především na lékaře primární péče; zpracovány běžné a důležité otázky, se kterými se lékař setkává v ambulantním zařízení; témata vybírána na základě statistických údajů o morbiditě a mortalitě. Veškerý publikovaný materiál prochází několika stupňovým recenzním řízením. Výsledkem je strukturovaný článek.
- Aktualizace:** měsíčně
- Cena (roční):** 110,- USD, část je možné vyzkoušet zdarma



Název: **Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR**

(Cochrane databáze systematických přehledů)

URL: <http://www.cochrane.org/>

Autor: The Cochrane Collaboration

Forma: databáze; CD-ROM, internet

Rok vzniku: 1992

Zdroj: meta-analýzy publikovaných studií i studií ze „šedé“ literatury

Popis: Databáze je součástí Cochrane knihovny (CLIB), což je hlavní produkt mezinárodní organizace Cochrane Collaboration, jejíž cílem je pomáhat při rozhodování lékařů tvorbou a udržováním systematických přehledů týkajících se efektivity a bezpečnosti zdravotnických výkonů a podporou jejich dostupnosti. Tato organizace byla založena v roce 1992, má 6000 členů z 19 zemí, sdružených do 50 tématicky zaměřených pracovních skupin (např. respirační infekce, HIV, ORL problematika, neonatologie).

Databáze systematických přehledů (Cochrane Database of Systematic Reviews-CDSR) soustřeďuje všechny aktuální systematické přehledy zpracované touto organizací, příp. protokoly, dosud rozpracovaných přehledů.

Systematický přehled neboli přehledový článek (Cochrane Systematic Review) je strukturovaný aktuální souhrn důvěryhodných důkazů týkajících se užitku a rizik zdravotní péče. V průběhu činnosti Cochrane Collaboration byla podrobně vypracována metodika zpracování těchto přehledů. Nejdříve je v rámci pracovní skupiny definováno téma, které dosud nebylo systematicky zpracováno. Následně je připraven projekt, neboli protokol, podle něhož se bude při zpracování postupovat. Zdrojem informací pro sestavení přehledu jsou klinické studie (především randomizované studie), splňující přísná kritéria kvality. Studie jsou vyhledávány v bibliografických databázích (např. Medline, Embase) a Cochrane registru klinických kontrolovaných studií (The Cochrane Controlled Trials Register - CCTR), a v jednotlivých tištěných zdrojích, event. jsou zařazeny i dosud nepublikované práce. Výsledky studií jsou pomocí meta-analýzy statisticky zpracovány, sumární výsledek okomentován, je připojeno doporučení týkající se klinické praxe.

Aktualizace: čtvrtletně, on-line verze průběžně



Cena (roční): 225,- Euro (soukromá osoba), 455,- Euro (instituce, 1 uživatel, každý další uživatel + 90,- Euro), abstrakta přehledů jsou zdarma

Název: **Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness -DARE**

(Databáze abstraktů přehledů účinnosti)



URL: <http://www.cochrane.org/>

Autor: NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD), University of York, UK

Forma: databáze

Rok vzniku: 1994

Zdroj: Přehledové články splňující přísná kritéria kvality publikované v biomedicínských časopisech. Prohledáváno 67 časopisů, 8 databází.

Popis: Databáze abstraktů je podobná CDSR (The Cochrane Database of Systematic Reviews). Hlavní odlišnost od CDSR je v tom, že v datábazi DARE jsou shromažďovány informace o již existujících systematických přehledech (systematic reviews). Práce jsou kriticky hodnoceny, je posuzována metodologie zpracování přehledu. Obsah přehledu je shrnut ve formě strukturovaného abstraktu, který je téměř totožný se strukturou abstraktu v CDSR. Databáze je součástí Cochrane knihovny.

Aktualizace: měsíčně

Cena : zdarma

Název: **EBM journal**



URL: <http://ebm.bmjournals.com>

- Autor:** BMJ Publishing Group and the American College of Physicians - American Society of Internal Medicine, UK, USA
- Forma:** časopis
- Rok vzniku:** 1991
- Zdroj:** 130 časopisů zaměřených na klinickou praxi
- Popis:** Pravidelné prohledávání časopisů zaměřených na klinickou praxi; vybírány jsou kvalitní klinicky relevantní články. Obsah je zpracován formou strukturovaného abstraktu a je připojen komentář a příklad použití v klinické praxi. V každém čísle je zpracováno 24 studií. Součástí časopisu jsou také originální úvodníky a recenze medicínských informačních zdrojů a příklady praktického použití EBM. Časopis je součástí databáze Best Evidence (přístupné přes Ovid)
- Aktualizace:** každé 2 měsíce
- Cena (roční):** 126,- Euro (jednotlivec, tištěná i on-line verze), 70,- Euro (jednotlivec, jen on-line přístup), 216,- (instituce, jen tištěná verze, cena on-line přístupu závisí na velikosti instituce)

- Název:** **Embase**
- URL:** <http://www.embase.com>
- Autor:** Elsevier Science B.V., Holandsko



- Forma:** databáze
- Rok vzniku:** 1980
- Zdroj:** více než 4000 biomedicínských časopisů, větší důraz na evropské zdroje
- Popis:** Bibliografická databáze vycházející z tištěné verze Excerpta Medica, specializuje se na farmakologii a biomedicínu, obsahuje více než 9 miliónů záznamů od r.

1974, ročně přidáno 450 000 záznamů, kolem 80% záznamů doplněno abstraktem.

Aktualizace: týdně

Cena (roční): konsorciální přístup (např. přes Karlovu univerzitu - <http://bi.cuni.cz/>), cena dle rozsahu služby (CD-ROM, on-line přístup)

Název: **InfoPOEMS** (Patient Oriented Evidence that Matters)



The InfoPOEMS Clinical Awareness System

URL: <http://www.infopoems.com/>

Forma: databáze

Rok vzniku: 90. léta

Zdroj: více než 100 biomedicínských časopisů, seznam viz:

<http://www.infopoems.com/journals.cfm>

Popis: Zaměřeno na praktické lékaře, propojeno s časopisem Journal of Family Practice; struktura a metodologie zpracování podobná ACP Journal Clubu. Zabývá se problémy denní praxe, témata zpracována přehledným a srozumitelným způsobem, měsíčně publikováno 25-40 přehledů (o délce 200-300 slov).

InfoRetriever – program pro vyhledávání v POEM databázi + 6 dalších EBM databázích (např. Cochrane systematic review abstracts, USPSTF doporučení a EBM doporučení National Guidelines Clearinghouse (NGC) a Five-Minute Clinical Consult); součástí programu jsou i různé praktické pomůcky pro výpočet statistických parametrů a základní farmakologické informace. Program je k dispozici v on-line verzi a verzi pro stolní počítač a handheld počítače (PDA).

DailyPOEMs– pravidelné (denní/měsíční) zasílání souhrnů publikovaných informací prostřednictvím e-mailu.

Aktualizace: měsíční

Cena (roční): 249,- USD (jednotlivec), instituce dle velikosti, zdarma možnost vyzkoušení na 30 dní

Název: **Evidence Based Medicine Reviews** (EBMR)



URL: <http://www.ovid.com>

Autor: Ovid Technologies, Ltd.

Forma: databáze, CD-ROM, on-line přístup

Zdroj: CDSR, DARE, EBM Journal, ACP Journal Club

Popis: Databáze umožňující přístup ke 3 nejdůležitějším EBM zdrojům (CDSR, DARE, Best Evidence – EBM Journal, ACP Journal Club). Jednotné rozhraní umožňuje pracovat najednou se všemi třemi zdroji. Z článků je přímý přístup do Medline, event. do fulltextu (pokud je tento zpracován v Ovidu).

Aktualizace: průběžná (dle jednotlivých databází)

Cena: dle dohody, nutno kontaktovat lokálního prodejce, v současnosti také konsorciální přístup prostřednictvím lékařské knihovny IKEM (<http://www.ovid.medicon.cz>)

Název: **Pubmed (Medline)**



URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Autor: National Library of Medicine, USA

Forma databáze

Rok vzniku: 1966

Zdroj: 4600 biomedicínských časopisů

Popis: Nejpoužívanější přístup do nejvýznamnější a nejrozsáhlejší biomedicínské bibliografické databáze Medline (tištěná verze s názvem Index Medicus).

Obsahuje 11 miliónů citací, 86% záznamů o anglicky psaných článcích, 76% záznamů s abstraktem. Velice sofistikované vyhledávání.

Aktualizace: týdně

Cena: 0

Název: **TRIP (Turning Research Into Practice)**



URL: <http://www.tripdatabase.com>

Autor: TRIP Database Ltd.

Forma: metavyhledávač

Rok vzniku: 1997

Zdroj: 75 on-line časopisů a databází

Popis: Při automatickém vyhledávání je do databáze zaznamenán název článku, URL, datum publikování. Podmínkou zařazení je on-line přístup k fulltextu (zdarma/placený); do databáze nejsou zařazovány úvodníky, novinky, dopisy redakci. Na konci r. 2002 bylo v databázi přibližně 40 000 odkazů.

Při použití databáze je uživatelem zadané klíčové slovo hledáno v názvu článku, event. je možné i fulltextové prohledávání v textu článků. Databáze umožňuje použití booleovských operátorů (AND, OR, NOT); na druhou stranu použití

uvozovek, závorek, interpunkce a „žolíků“ (*wildcards*) možné není; rozšiřování slovního základu (*truncation*) je automatické.

Aktualizace: měsíčně

Cena: zdarma

Název: **UpToDate**



URL: <http://www.uptodate.com>

Autor: UpToDate Ltd., USA

Forma: kompendium, CD-ROM, on-line

Rok vzniku: 1989

Popis: Průběžně aktualizované kompendium zaměřené především na interní medicínu, další oblasti (např. dermatologie, onkologie, neurologie, pediatrie) jsou průběžně doplňovány.

Řazení podle témat, i oborů. Na tvorbě spolupracuje 2900 klinických expertů (především z USA). Nejedná se o typický EBM zdroj (není uváděna síla důkazu, ani kritéria výběru studií), články jsou však doplněny bohatou bibliografií, která je hypertextově propojena s databází Medline. Je možné fulltextové vyhledávání.

Aktualizace: CD čtvrtletně aktualizováno, on-line verze průběžně

Cena (roční): 495,- USD (jednotlivec), 195,- USD (student), 1495,- USD (pracovní stanice)

Seznam použitých zkratek (řazeno abecedně)

A: dospělí, **B:** Bouinovo fixační činidlo, **C:** děti, **CA9:** uhlíková anhydráza, **CDKN2A:** cyclin-dependentní inhibitor kinázy 2A, **CNS:** centrální nervový systém, **CPP32:** cysteinová proteáza, **EGFR/ERBB:** receptory epidermálního růstového faktoru, **EP:** preprát byl enzymaticky upraven, **F:** formalin, **GFAP:** kyselý fibrilární gliální protein, **GST pi:** glutathion S-transferáza pi, **HIF-1A:** hypoxií indukovatelný faktor 1 alfa, **HNK1:** glykan - human natural killer, **hTERT:** lidská telomerázová reverzní transkriptáza, **infra:** infratentoriální, **IHC:** imunohistochemie, **infra:** infratentoriální, **IPD:** individuální patientská data, **IPM:** imunohistochemický prognostický marker, **K-M:** Kaplanova-Meierova křivka přežití, **LI:** index barvení, **MA:** meta-analýza, **Mdm2:** myší double minute oncogene, **MT:** metalothioneiny, **MVA:** vícerozměrná analýza, **MW:** v přípravě preparátu bylo použito zahřátí v mikrovlné troubě, **NA:** údaje nejsou k dispozici, **NS:** statisticky nesignifikantní, **OS:** délka celkového přežití, **P:** parafin, **PCNA:** nukleární antigen proliferujících buněk, **PFS:** délka doby bez progresu onemocnění, **P-GP:** P-glykoprotein, **SS:** statisticky signifikantní, **supra:** supratentoriální, **TopoIIalpha:** topoizomeráza II alfa, **UVA:** jednorozměrná analýza, **VEGF:** vaskulární endoteliální růstový faktor

Přehled publikační činnosti

Součet IF: 14.67

Články celkem citovány (Scopus): 41x

Monografie

- BARTUŇKOVÁ J., ŠEDIVÁ A., JANDA A. Imunodeficiencie. 2. vydání, 2007. Praha: Grada.s. 260, ISBN 978-80-247-1980-1.
Ocenění: Liškova cena za nejlepší monografii v oboru alergologie a imunologie v roce 2007.

Kapitoly v monografiích

- BARTUŇKOVÁ J., JANDA, A. Imunodeficiencie in TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ H., HOLÁŇ V., BILEJ M. (eds). Buněčné a molekulární základy imunologie. 2007. Praha: Česká imunologická společnost, s. 115-126.

Recenze

- KASAL P., SVAČINA Š. a kol. Internet a medicína, 1. vydání, 2001. Praha: Grada. s. 224, ISBN 80-247-0119-7

Články publikované v zahraničních časopisech

- KUNCOVÁ K.*/ JANDA A*., KASAL P., ZÁMEČNÍK J. Immunohistochemical prognostic markers in intracranial ependymomas: systematic review and meta-analysis. *Pathol Oncol Res*, 2009, published online March 2009, ISSN 1219-4956. (IF 1.26) * both authors contributed equally.
- NAIDR J.P., ADLA T., JANDA A., FEBEROVA J., KASAL P., HLADIKOVA M. Long-term retention of knowledge after a distance course in medical informatics at Charles University Prague. *Teach Learn Med*, 2004, vol. 16, no. 3, s. 255-9, ISSN 1040-1334. (IF 0.73)
Citováno 11x (Scopus)
- FEBEROVA J., DOSTALOVA T., HLADIKOVA M., KASAL P., POLASEK J., SEYDLOVA M., JANDA A., SCHWARZ D. Evaluation of 5-year experience with e-learning techniques at the Charles University in Prague. Impact on quality of teaching and students' achievements. Submitted.

- JANDA A., SEDLACEK P., MEJSTRIKOVA E., ZDRAHALOVA K., HRUSAK O., KALINA T., SIEGLOVA Z., ZIZKOVA H., FORMANKOVA R., KESLOVA P., HUBACEK P., SEDIVA A., BARTUNKOVA J., DLASK K., STARY J. Unrelated partially matched lymphocyte infusions in a patient with complete DiGeorge/CHARGE syndrome. *Pediatr Transplant*, 2007, vol. 11, no. 4, s. 441-7, ISSN 1397-3142. (IF 1.86)
Citováno 6x (Scopus)
- JARESOVA I., ROZKOVA D., SPISEK R., JANDA A., BRAZOVA J., SEDIVA A. Kinetics of Toll-like receptor-4 splice variants expression in lipopolysaccharide-stimulated antigen presenting cells of healthy donors and patients with cystic fibrosis. *Microbes Infect*, 2007, vol. 9, no. 11, s. 1359-67, ISSN 1286-4579. (IF 2.80)
Citováno 5x (Scopus)

SEDIVA A., SMITH C.I., ASPLUND A.C., HADAC J., **JANDA A.**, ZEMAN J., HANSIKOVA H., DVORAKOVA L., MRAZOVA L., VELBRI S., KOEHLER C., ROESCH K., SULLIVAN K.E., FUTATANI T., OCHS H.D. Contiguous X-chromosome deletion syndrome encompassing the BTK, TIMM8A, TAF7L, and DRP2 genes. *J Clin Immunol*, 2007, vol. 27, no. 6, s. 640-6, ISSN 0271-9142. (IF 3,25) Citováno 3x (Scopus)

- SEDIVA A., BARTUNKOVA J., ZACHOVA R., POLOUCKOVA A., HRUSAK O., **JANDA A.**, KOCAREK E., NOVOTNA D., NOVOTNA K., KLEIN T. Early development of immunity in diGeorge syndrome. *Med Sci Monitor*, 2005, vol. 11, no. 4, s. 182-7, ISSN 1234-1010. (IF 1,51) Citováno 11x (Scopus)
- KALINA T., STUCHLY J., **JANDA A.**, RUZICKOVA S., LITZMAN J., SEDIVA A., VLKOVA M. Profiling of polychromatic flow cytometry data on B-cells reveals patients' clusters in CVID, *Cytometry A*;75(11):902-9. ISSN 1552-4930 (IF 3,26). Citováno 1x (Scopus)
- VLKOVA M, FRONKOVA E, **JANDA A.**, RUZICKOVA S, LITZMAN J, SEDIVA A, KALINA T. 2010. Characterization of lymphocyte subsets in patients with common variable immunodeficiency (CVID) reveals novel subsets of human naïve B-cells marked by CD24 expression. Submitted.
- JANDA A, SEDLACEK P, HOENIG M, FRIEDRICH W, CHAMPAGNE M, MATSUMOTO T, FISHER A, NEVEN B, CONTET A, BENSOUSSAN D, BORDIGONI P, DAVIES G, LOEB D, SAVAGE W, JABADO N, BONILLA F, SLATTER MA, GENNERY AR. Multicentre survey on outcome of transplantation of hematopoietic cells in patients with complete form of DiGeorge anomaly. Submitted.

Články publikované v domácích časopisech

- **JANDA A.** Informační zdroje pro pediatrickou praxi vycházející z principů Evidence-based medicine *Čes.-slov. Pediat.*, 2003, vol. 58, no. 5, s. 329-337, ISSN 0069 – 2328. Citováno 2x (Scopus)
 - **JANDA A.**, KASAL P. Použití evidence-based medicine (EBM) v pediatrii a neonatologii. Přehled elektronických informačních zdrojů. *Neonatologické listy.*, 2004, ISSN 1211-1600.
 - KUCHYNKOVÁ Z., **JANDA A.**, BETKA J., KASAL P. Medicína založená na důkazech a rinosinuitidy Evidence-based medicine and rhinosinusitis. *Otorinolaryng. a Foniat.*, 2003, vol. 52, no. 1, s. 22-26, ISSN 1210-7867. Citováno 1x (Scopus)
 - KASALOVÁ Z., KASALOVÁ Z.J., KASAL P., **JANDA A.** Hluboká žilní trombóza - klinické rozhodování a prokázána fakta. *Zdrav. Nov. ČR, Příl. Léč. Listy*, 2003, vol. 52, no. 39, s. 10-14, ISSN 0044-1996.
 - ADLA T., KASAL P., **JANDA A.**, HLADÍKOVÁ M. Kvalita webových zdrojů. *Lékařská knihovna*, 2003, vol. 8, no. 5-6, s. 19-24, ISSN 1211-3255.
 - KUBŮ P., **JANDA A.** Alkohol.cz - charakteristika vybraných stránek z různých oblastí problematiky alkoholismu a porovnání jejich kvality. *Adiktologie*, 2004, vol. 4, no. 1, s. 31-43, ISSN 1213-3841.
-
- **JANDA A.**, ŠEDIVÁ A., FREIBERGER T., VERNEROVÁ E., BARTUŇKOVÁ J. Syndrom Churga-Straussové a deficit lektinu vázajícího manózu u dospělé pacientky Alergie, 2004 roč. 6 č. 4, s. 254-257, ISSN 1212-3536.

- **JANDA A.**, BARTUŇKOVÁ J., SPÍŠEK R., FREIBERGER T. Deficit lektinu vázajícího manózu. *Čes.-slov. Pediat.*, 2005, vol. 60, no. 2, s. 79-80, ISSN 0069-2328.
- **JANDA A.**, FENCL F., KABELKA Z., HOBSTOVÁ J., KROČA M., KAYSEROVÁ J., BLÁHOVÁ K., HRÍBAL Z., LÁZNIČKOVÁ T. Tularémie: vzácná příčina horečky a lymfadenopatie v kojeneckém věku. *Čes.-slov. Pediat.*, 2008, vol. 63, no. 3, s. 137-147, ISSN 0069-2328.
- FORMÁNKOVÁ R., BARTUŇKOVÁ J., ŠEDIVÁ A., HRUŠÁK O., MEJSTRÍKOVÁ E., SEDLÁČEK P., ŠRÁMKOVÁ L., KESLOVÁ P., VÁVRA V., **JANDA A.**, LITZMAN J., PAŘÍZKOVÁ E., DLASK K., STARÝ J. Problematika včasného stanovení diagnózy těžkého kombinovaného imunodeficitu. *Čes.-slov. Pediat.*, 2007, vol. 62, no. 1, s. 5-15, ISSN 0069 - 2328. Citováno 1x (Scopus)
- HONZÍK T., MAGNER M., **JANDA A.**, BARTUŇKOVÁ J., POLÁŠKOVÁ S., ZEMAN J. Prolonged Impairment of Polymorphonuclear Cells Functions in One Infant with Transient Zinc Deficiency: A Case Report. *Prague Medical Report*, 2008, vol. 109, no. 2-3, s. 184-193, ISSN 1214-6994.

Přednášky na konferencích v zahraničí

- ADLA T., KASAL P., HLADÍKOVÁ M., **JANDA A.**, NAIDR J.P., FEBEROVÁ J., KUBŮ P., POTUČKOVÁ R. Use of automated quality evaluation system for comparison of health care web pages. Mednet 2004. Buenos Aires. *Techn and Health Care* . ISSN 0928-7329
 - KASAL P., **JANDA A.**, ADLA T., HLADÍKOVÁ M. Srovnání kvality webových stránek lékařských fakult v České a Slovenské republice. 25. dni lekárskej biofyziky 2002. Vrútky-Piatrová 22.-24.5.2002. *Pelikán*, 2002, vol. 10, s. 20, ISSN 80-902898-2-7.
-
- SEDIVA A., **JANDA A.** Proposal for diagnostic criteria for immunodeficiency associated with DiGeorge syndrome. FOCIS conference, May 12-16, Boston. *Clinical Immunology*, 2005, vol. 115, s. S246-S246, ISSN 1521-6616 . (IF 3.60)
 - **Janda A.**, Sedlacek P., Sediva A., Honig M., Friedrich W., Champagne M., et al. Survey on outcome of transplantation of cells of hematopoietic origin in patients with complete form of DiGeorge Syndrome. Poster presentation at the 2nd conference of the Robert A. Good Immunology Society: immune reconstitution of primary immunodeficiencies. 2007, November 18. Boston, MA.

Přednášky na konferencích v České republice

- **JANDA A.**, KASAL P. Testování skladby zdravotnických webových stránek. in Medsoft 2001: Tech-Market. s. 57-63. ISBN 80-86114-40-6.
- **JANDA A.**, KASAL P. Metodika testování skladby webových stránek. Přednáška. in XXIV. Biofyzikální dny, konference s mezinárodní účastí. 2001. Mozolov 2001: Ústav lékařské biofyziky 3. LF UK, Praha. s. 10.
- **JANDA A.**, KASAL P., KASALOVÁ Z., HLADÍKOVÁ M. Využití metaanalýzy informací v lékařství - demonstrace na modelu diabetické neuropatie 25. dni lekárskej biofyziky 2002. Vrútky-Piatrová 22.-24.5.2002. *Pelikán*, 2002, vol. 10, červenec, s. 19, ISSN 80-902898-2-7.
- **JANDA A.**, ADLA T., FEBEROVA J., KASAL P. Klinické rozhodování v pediatrii s využitím principů Evidence-based medicine (EBM). V. český pediatrický kongres s mezinárodní účastí. 2002. Teplice.

- **JANDA A.** Zdroje pro Evidence based medicine. Medsoft 2002. Hradec Králové. s. 152-160. ISBN 978-80-867-4200-7.
- **JANDA A., ADLA T.KASAL P.** Stav a možnosti využití Evidence-Based Medicine (EBM) v České republice. in Medsoft 2002. 2002. Hradec Králové: Tech-Market, Praha. s. 151-156. ISBN 80-86114-40-60.
- **JANDA A., VEJVALKA J.** Evidence-based medicine in pediatrics. in Europaediatrics 2003. Praha.
- **JANDA A., ADLA T.KASAL P.** Systém pro podporu vyhledávání webových zdrojů podle kritérií kvality. in Medsoft 2003. Brno. ISBN 80-86114-40-60.
- **JANDA A., ADLA T.** Klinické studie v České republice. Fakultní studentská vědecká konference 2003. UK 2. LF, Praha.
- **JANDA A., ADLA T., FEBEROVA J., NAIDR J.P., HLADIKOVA M.KASAL P.** Automatizovaný systém pro posuzování lékařských webových zdrojů podle kritérií kvality. in XXVI. Dny lékařské biofyziky, konference s mezinárodní účastí. 2003. Senohraby 2003: AZ - tisk, Praha. s. 41
- **JANDA A., FEBEROVÁ J.KASAL P.** Klinické rozhodování v nefrologii s využitím principů Evidence-based medicine (EBM). in 25. pracovní dny dětské nefrologie. 2004. Olomouc. s. 18.
- **JANDA A., ADLA T., FEBEROVÁ J., HLADÍKOVÁ M., NAIDR J., JIRÁŇOVÁ J.KASAL P.** Webová citovanost a další kritéria kvality použitelná při hodnocení pediatrických informačních zdrojů. Abstrakt, přednáška. Medsoft 2006: Tech-market. s. 63. ISBN 80-86742-12-1.
- **KASAL P., ADLA T., FEBEROVÁ J. JANDA A., HLADÍKOVÁ M.** CITMED - prostředek hodnocení citovanosti webových lékařských zdrojů. Přednáška. in XXIV. Biofyzikální dny, konference s mezinárodní účastí. 2001. Mozolov 2001: Ústav lékařské biofyziky 3. LF UK, Praha. s. 11.
- **KASAL P., NAIDR J.P., HLADÍKOVÁ M., FEBEROVÁ J., ADLA T., JANDA A.** The Use of Web Links for Evaluation of Internet Education Resources. in Telecommunications for Education and Training (TET). 2001. Praha.
- **ADLA T., JANDA A.** Evaluace webových stránek nemocnic. MEFA 2002.
- **ADLA T., KASAL P. JANDA A.** Normy zdravotnických webových zdrojů. Medsoft 2002. Hradec Králové. s. 143-146. ISBN 978-80-867-4200-7.
- **KASAL P., ADLA T., JANDA A., KUBŮ P.POTŮČKOVÁ R.** Evaluace zdravotnických informací pro veřejnost na českém webu. in Medsoft 2004: Tech-market. s. 47-58. ISBN 978-80-867-4200-7.
- **KASALOVÁ Z.J., KASALOVÁ Z., KASAL P., JANDA A.** Ambulantní léčba hluboké žilní trombózy v praxi. XI. Angiologické sympozium s postgraduální tematikou. Valtice. 16.17.7.2005. *Angiologické sympozium s postgraduální tematikou.*, 2005, s. 26.
- **KASALOVÁ Z.J., KASALOVÁ Z., KASAL P., JANDA A.** Evidence based aspects of deep vein thrombosis treatment. XXXth Angiological days 2005 with international participation, Prague Czech Republic, 24.-26.2. 2005. *CEVJ*, 2005, vol. 4, no. 1, s. 13, ISSN 1214-3901.
- **ADLA T., KASAL P., HLADÍKOVÁ M., JANDA A., NAIDR J.P., FEBEROVÁ J., KUBŮ P.POTŮČKOVÁ R.** Použití automatizovaného systému hodnocení pro porovnání webových prezentací

různých skupin zdravotnických institucí. in Medsoft 2005. Beroun: Tech-market. ISBN 978-80-867-4200-7.

- FORMÁNKOVÁ R., BARTUŇKOVÁ J., ŠEDIVÁ A., HRUŠÁK O., MEJSTRÍKOVÁ E., SEDLÁČEK P., ŠRÁMKOVÁ L., KESLOVÁ P., VÁVRA V., **JANDA A.**, LITZMAN J., PAŘÍZKOVÁ E., DLASK K., STARÝ J. Problematika včasného stanovení diagnózy těžké kombinované imunodeficiency. XIV. pracovní konference dětských hematologů a onkologů ČR a SR, Průhonice, 5.-7.11.2004. Abstrakt. *Čes.-slov. Pediat.*, 2005, vol. 60, no. 3, s. 154-155, ISSN 0069-2328.
- **JANDA A.**, MEJSTRÍKOVÁ E., HRUŠÁK O., KALINA T., SIEGLOVÁ Z., ŽIŽKOVÁ H., FORMÁNKOVÁ R., KESLOVÁ P., BARTUŇKOVÁ J., STARÝ J., SEDLÁČEK P., ŠEDIVÁ A. Imunitní systém u syndromu DiGeorge. XXIII. Sjezd ČSAKI, XI. Kongres ČSI, Hradec Králové, 25.-28.10.2006. *Alergie, Suppl.*, 2006, vol. 8, no. 2, s. 83, ISSN 1212-3536.
- ŠEDIVÁ A., FORMÁNKOVÁ R., SEDLÁČEK P., KESLOVÁ P., MEJSTRÍKOVÁ E., HRUŠÁK O., **JANDA A.**, STARÝ J. Těžké kombinované imunodefekty (SCID) v České republice. XXIII. Sjezd ČSAKI, XI. Kongres ČSI, Hradec Králové, 25.-28.10.2006. *Alergie, Suppl.*, 2006, vol. 8, no. 2, s. 83, ISSN 1212-3536.
- **JANDA A.** European survey of treatment of patients with diGeorge/CHARGE syndrome. EBMT, Inborn Errors working party meeting, Praha, October 13-15, 2006.

Postery prezentované na konferencích v zahraničí

- **JANDA A.**, ADLA T., FEBEROVA J., KASAL P. Evidence-based medicine (EBM) - algoritmus vyhledávání relevantních informačních zdrojů v medicíně. Demonstrace na konkrétních příkladech v pediatrii 25. dni lekárskej biofyziky 2002. Vrútky-Piatrová 22.-24.5.2002. Abstrakt. *Pelikán*, 2002, vol. 10, s. 19-20, ISSN 80-902898-2-7.
- **JANDA A.**, KASAL P., ADLA T., FEBEROVÁ J., HLADÍKOVÁ M., NAIDR J.P., POTUČKOVÁ R. CITMED - system for searching and presenting health care related web resources based on quality criteria. Mednet 2003, Ženeva. *Technol Health Care*, 2003, vol. 11, no. 5, s. 367-368, ISSN 0928-7329.
- ADLA T., KASAL P., **JANDA A.**, HLADÍKOVÁ M., NAIDR J.P., FEBEROVÁ J. Weights of criteria for evaluation of health resources on the web. Mednet 2003, Ženeva. Abstrakt, poster. *Techn and Health Care*, 2003, vol. 11, ISSN 0928-7329.
- KUBŮ P., KASAL P., ADLA T., **JANDA A.**, POTUČKOVÁ R. Complementary and alternative medicine on the web: use of quality evaluation methods. Abstrakt, poster. Mednet 2004, Buenos Aires. ISSN 0928-7329.
- KASAL P., **JANDA A.**, FEBEROVA J., ADLA T., HLADIKOVA M., NAIDR J.P., POTUCKOVA R. Evaluation of health care related web resources based on web citation analysis and other quality criteria. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2005, vol. 3, s. 2391-4, ISSN 1557-170X.

- **JANDA A.**, SEDLACEK P., ZDRABALOVA K., HRUSAK O., MEJSTRIKOVA E., KALINA T., FORMANKOVA R., ZIZKOVA H., SEDIVA A., BARTUNKOVA J., BLAZEK D., STARÝ Use of repeated matched unrelated donor lymphocyte infusions to treat immunodeficiency in a patient with

complete diGeorge/CHARGE syndrome. XXV Congress of EAACI, Wien, June 10-14, 2006. Ocenění: JMA Poster Prize for an outstanding poster presentation

- KRAL V., JILEK D., POHORSKA J., MIKULOVA S., **JANDA A.**, THON V., STARY J. A ten-month-old boy with serious lung finding and poor weight gain. Contribution of laboratory search for early diagnostics of hyper-IgM syndrome. A case report. *Allergy*, 2007, vol. 62, s. 520-520, ISSN 0105-4538.
- SEDLACEK P., ZDRABALOVA K., HRUSAK O., MEJSTRIKOVA E., KALINA T., FORMANKOVA R., ZIZKOVA H., **JANDA A.**, SEDIVA A., BARTUNKOVA J., BLAZEK D., STARY J. Unrelated donor lymphocyte infusions as a treatment of immunodeficiency in complete DiGeorge syndrome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2006, vol. 12, no. 2, s. 127-127, ISSN 1083-8791.
- KOPECKÁ J., ROŽKOVÁ D., **JANDA A.**, ŠEDIVÁ A. The effect of thymic stromal lymphopoietin on the subpopulations of human dendritic cells. 8th EFIS-EJI Tatra Immunology Conference, June 7-10, 2008.
- ŠEDIVÁ A., **JANDA A.**, PODRAZIL M. Interleukin 1 receptor antagonist (Anakinra) - induced changes in immune parameters in a patient with Schnitzler syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, no.26, 2008, vol. 2, s. 217, ISSN0392-856X.
- MARKELJ G., DEBELJAK M., PASIC S, CIZNAR P., **JANDA A.**, FREIBERGER T., SEDIVA A., AVCIN T. Molecular analysis in 25 patients with chronic granulomatous disease from Central/Eastern Europe and characterization of nine novel mutations in the CYBB gene. XIIIth Meeting of European Society for Immunodeficiencies, 16-19. October, 2008. Abstract, poster. *Clin Exp Immunology*, vol 154, suppl. 1, Nov 2008, s. 148-149, ISSN 0009-9104.
- **JANDA A.**, SEDLACEK P., SEDIVA A., HÖNIG M., FRIEDRICH W., CHAMPAGNE M., MATSUMOTO T., FISCHER A., NEVEN B., CONTET A., BENSOUSSAN D., BORDIGONI P., DAVIES G., LOEB D., SAVAGE W., JABADO N., BONILLA F., GENNERY AR. Multicentric survey on outcome of transplantation of hematopoietic cells in severely immunodeficient patients with complete form of DiGeorge syndrome. XIIIth Meeting of European Society for Immunodeficiencies, 16-19. October, 2008. Abstract, poster. *Clin Exp Immunology*, vol 154, suppl. 1, Nov 2008, s. 124, ISSN 0009-9104.
- JILEK D., POHORSKA J., MIKULOVA S., **JANDA A.**, AVCIN T., KRAL V. Chronic granulomatous disease – a case report with complex laboratory diagnostics. XXVII Congress of EAACI, 7.-11. 6. 2008, Barcelona, poster. *Allergy*, vol 63, Suppl.88, 2008, s. 488. ISSN 0105-4538.
- **JANDA A.**, ČERMÁK J., PETRTÝLOVÁ K., ČERNÁ Z., ZEMANOVÁ Z., MARKOVÁ M., MEJSTŘÍKOVÁ E., SMÍŠEK P., STARÝ J. Cytopenia progressing slowly to full-blown MDS-RC, three case reports. V International Congress of the European Working Group (EWOG) on Myelodysplastic Syndromes and Bone Marrow Failures, 22.- 24. 4. 2009. Poster. *Haematologica*, vol. 94, Suppl. 1, 2009, s. 29. ISSN 0390-6078.
- SUMERAUER D., **JANDA A.**, MEJSTRIKOVA E., FREIBERGER T., HUBACEK P., KYNCL M., RAVCUGOVA B., SEDLACEK P., KODET R., KABICKOVA E. Burkitt-like lymphoma and subsequent aplastic anemia in an EBV negative 16-year old boy with X-linked lymphoproliferative disease. 3rd International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin's Lymphoma, Frankfurt, Germany, June 11-13, 2009 in *Hematology Meeting Reports*, 2009 3(5), p. 28.

Postery prezentované na konferencích v České republice

- **JANDA A., KASAL P., FEBEROVA J., ADLA T.** Algoritmus vyhledávání relevantních informačních zdrojů, aplikace Evidence-based medicine v pediatrii. in Fakultní studentská vědecká konference 2002, Praha. 2002. UK 2. LF.
 - **JANDA A., ADLA T., FEBEROVÁ J., HLADÍKOVÁ M., NAIDR J., JIRÁŇOVÁ J., KASAL P.** Link Popularity and Other Quality Criteria Used in Evaluation of Paediatric Information Resources on the Internet. Mednet 2005, Praha. *Technol Health Care*, 2005, s. 406-407, ISSN 0928-7329.
 - **TRNKA P., KASAL P., POKORNÁ M., HLADÍKOVÁ M., JANDA A., NAIDR J., FEBEROVÁ J., KUBŮ P., POTŮČKOVÁ R., ADLA T.** Building of Information System "From the scratch". Mednet, 5-7 December, 2005, Praha. *Technol Health Care*, 2005, s. 440-441, ISSN 0928-7329.
 - **FEBEROVÁ J., KASAL P., MAZÁNEK J., DOSTÁLOVÁ T., JANDA A., POLÁŠEK J., POTŮČKOVÁ R., S. Š., NAIDR J. P.** Distance Learning Course in Open Source Software. Abstrakt, poster. Mednet konference, Praha. *Technol Health Care*, 2005, ISSN 0928-7329.
 - **KUBŮ P., KASAL P., HLADÍKOVÁ M., ADLA T., JANDA A., POTŮČKOVÁ R.** The Quality of Information Resources on the Complementary and Alternative Medicine: Comparison of different evaluation methods. Abstrakt, poster. Mednet konference, Praha. *Technol Health Care*, 2005, vol. 13, no. 5, s. 411-412, ISSN 0928-7329.
 - **ADLA T., KASAL P., HLADIKOVA M., POTUCKOVA R., JANDA A., FEBEROVA J., NAIDR J., KUBU P., TRNKA P.** Comparison of evaluation of web presentations of Czech medical institution and foreign radiological educational websites. Abstrakt, poster. Mednet konference, Praha. *Technol Health Care*, 2005, vol. 13, no. 5 s. 354-355. ISSN 0928-7329
 - **HADAČOVÁ I., VODIČKOVÁ E., ČERNÝ M., JANDA A., ZOBAN P., VLK R.** Normal values for the blood count and coagulation tests in full-term newborns. 2nd International Symposium on Perinatal and Neonatal Developmental Medicine, Praha 2003. *Neonatologické listy, Suppl.*, 2003, vol. 8, s. 35, ISSN 1211-1600.
-
- **ŠEDIVÁ A., BARTŮŇKOVÁ J., HRUŠÁK O., JANDA A., KRUTÍLKOVÁ V., KOČÁREK E., NOVOTNÁ D., KLEIN T., ZACHOVÁ R.** Registr dětí se syndromem diGeorge Imunodeficiency. *Alergie, Suppl.*, 2004, vol. 6, no. 2, s. 38, ISSN 1212-3536.
 - **ZACHOVÁ R., ŠEDIVÁ A., POLOUČKOVÁ A., JANDA A., FREIBERGER T., BARTŮŇKOVÁ J.** Lymfoproliferativní onemocnění vázané na chromozom X - záchyt v ČR. XXIII. Sjezd ČSAKI, XI. Kongres ČSI, Hradec Králové, 25.-28.10.2006. Abstrakt, poster. *Alergie, Suppl.*, 2006, vol. 8, no. 2, s. 87, ISSN 1212-3536.
 - **JANDA A., SEDLÁČEK P., FORMÁNKOVÁ R., KESLOVÁ P., ŠEDIVÁ A., LITZMAN J., VLKOVÁ M., JÍLEK D., KRÁLI V., MIKULOVÁ Š., ROZSÍVAL P., PAŘÍZKOVÁ E., STARÝ J.:** Transplantace hematopoetických buněk u pacientů s chronickou granulomatózní nemocí (CGD) v ČR. XXV. Sjezd ČSAKI, XII. Kongres ČSI, 29.10.-1.11.2008, Praha Abstrakt, poster. *Alergie, Suppl.* vol. 10, no. 2, s. 107-8. ISSN 1212-3536

- JÍLEK D., POHOŘSKÁ J., MIKULOVÁ Š., **JANDA A.**, AVČIN T., KRÁL Chronická granulomatóza – kazuisitika s komplexní laboratorní diagnostikou. XXV. Sjezd ČSAKI, XII. Kongres ČSI, 29.10.-1.11.2008, Praha Abstrakt, poster. *Alergie, Suppl. vol. 10, no. 2, s. 107. ISSN 1212-3536*

20.2.2010

Příklady publikací, které se vztahují k tématu dizertace

1. KUNCOVÁ K.*/ **JANDA A***, KASAL P., ZÁMEČNÍK J. Immunohistochemical prognostic markers in intracranial ependymomas: systematic review and meta-analysis. *Pathol Oncol Res*, 2009, published online March 2009, ISSN 1219-4956. (IF 1.26) * both authors contributed equally.
2. NAIDR J.P., ADLA T., **JANDA A.**, FEBEROVA J., KASAL P., HLADIKOVA M. Long-term retention of knowledge after a distance course in medical informatics at Charles University Prague. *Teach Learn Med*, 2004, vol. 16, no. 3, s. 255-9, ISSN 1040-1334. (IF 0.73). Citováno 11x (Scopus)
3. **JANDA A.** Informační zdroje pro pediatrickou praxi vycházející z principů Evidence-based medicine Čes.-slov. *Pediat.*, 2003, vol. 58, no. 5, s. 329-337, ISSN 0069 – 2328. Citováno 2x (Scopus)
4. KUCHYNKOVÁ Z., **JANDA A.**, BETKA J.KASAL P. Medicína založená na důkazech a rinosinuitidy Evidence-based medicine and rhinosinusitis. *Otorinolaryng. a Foniat.*, 2003, vol. 52, no. 1, s. 22-26, ISSN 1210-7867. Citováno 1x (Scopus)
5. KASALOVÁ Z., KASALOVÁ Z.J., KASAL P., **JANDA A.** Hluboká žilní trombóza - klinické rozhodování a prokázaná fakta. *Zdrav. Nov. ČR, Příl. Lék. Listy*, 2003, vol. 52, no. 39, s. 10-14, ISSN 0044-1996.

KUNCOVÁ K.* / **JANDA A***., KASAL P.,
ZÁMEČNÍK J. Immunohistochemical prognostic
markers in intracranial ependymomas: systematic
review and meta-analysis. *Pathol Oncol Res*, 2009,
Dec;15(4):605-14, published online March 2009, ISSN
1219-4956. (IF 1.26) * both authors contributed
equally.

Immunohistochemical Prognostic Markers in Intracranial Ependymomas: Systematic Review and Meta-Analysis

Klara Kuncova · Ales Janda · Pavel Kasal · Josef Zamecnik

Received: 4 December 2008 / Accepted: 5 March 2009
© Arányi Lajos Foundation 2009

Abstract Distinction between grade II ependymomas and anaplastic ependymomas based on histopathological examination solely is problematic and, therefore, the management of intracranial ependymomas remains controversial. The aim of this study was to conduct a systematic review (SR) and meta-analysis (MA) of data published on immunohistochemical prognostic markers (IPM) in intracranial ependymomas (IE), and to establish an evidence-based perspective on their clinical value. Following the extensive search based on a strictly defined group of key words, 30 studies reporting results on IPM in IE were identified. Due to a pronounced inter-study heterogeneity, only 14 publications fulfilled the criteria for inclusion into SR. From the total of 67 immunohistochemical markers, 18 were found to correlate with prognosis. However, owing to inadequate data publishing, MA could be performed only with data on proliferation marker MIB-1 (Ki-67) from 5 publications, including 337 patients: The pooled hazard ratio for overall survival was 3.16 (95% confidence interval= 1.96–5.09; $p < 0.001$) implicating that patients suffering from

tumors with higher immunohistochemical expression of MIB-1 had a significantly worse outcome. Marked inter-study heterogeneity and incomplete data publishing in primary studies significantly limited extent of the SR, and the possibility of performing MA. Although the prognostic impact of MIB-1 immunoeexpression in IE could be confirmed, there remains lack of further reliable IPM that could be used in routine diagnosis. We encourage to search for new, useful markers, as well as to standardize lab-techniques and data interpretation algorithms across laboratories in order to increase data compatibility.

Keywords Ependymoma · Immunohistochemistry · Ki-67 · Meta-analysis · MIB-1 · prognosis

Abbreviations

A	adults
C	children
CA9	carbonic anhydrase
CDKN2A	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CI	confidence interval
CPP32	putative cysteine protease
EGFR	epidermal growth factor receptor
EMA	epithelial membranous antigen
ERBB	epidermal growth factor receptor
GFAP	glial fibrillary acidic protein
GST pi	glutathione S-transferase pi
HIF-1A	hypoxia-inducible factor 1 alpha
HNK1	human natural killer
HR	hazard ratio
hTERT	human telomerase reverse transcriptase
IHC	immunohistochemistry
infra	infratentorial
IPM	immunohistochemical prognostic markers
K-M	Kaplan-Meier survival curve

Klara Kuncova and Ales Janda have contributed equally.

K. Kuncova · J. Zamecnik (✉)
2nd Medical School and University Hospital Motol, Department
of Pathology and Molecular Medicine, Charles University,
Prague, Czech Republic
e-mail: josef.zamecnik@lfmotol.cuni.cz

A. Janda · P. Kasal
2nd Medical School and University Hospital Motol,
Department of Medical Informatics, Charles University,
Prague, Czech Republic

A. Janda
2nd Medical School and University Hospital Motol, Department
of Pediatric Hematology and Oncology, Charles University,
Prague, Czech Republic

MA	meta-analysis
Mdm2	murine double minute oncogene
MT	metallothioneins
MVA	multivariate analysis
MW	microwave pretreatment
NA	data not available
NS	non significant
OS	overall survival
PCNA	proliferating cell nuclear antigen
PFS	progression free survival
P-GP	P-glycoprotein
SR	systematic review
SS	statistically significant
supra	supratentorial
TopoIIalpha	topoisomerase II alpha
UVA	univariate analysis
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization

Introduction

Ependymomas are neuroectodermal tumors having their origin in the lining of the ventricular system of the central nervous system. Although they can occur at any age, they are of the greatest clinical importance in childhood. They represent the third most common brain tumors in this age group, following pilocytic astrocytomas and medulloblastomas, forming up to 12% of all pediatric intracranial malignancies [1]. The recent World Health Organization (WHO) grading system from 2007 [1] defines four categories of ependymal tumors: subependymomas and myxopapillary ependymomas (grade I tumors), ependymomas (grade II), and anaplastic ependymomas (grade III). Grade I ependymal tumors are clinically and histologically well-defined entities with a favorable outcome in the vast majority of patients [1]. On the other hand, the criteria for distinguishing between the grade II ependymomas and the anaplastic ependymomas according to the recent WHO grading system remained equivocal and thus the reproducibility of the prognostication based on histopathological examination remains problematic [2–5]. Grade III ependymoma is defined as an ependymal tumor with increased cellularity and brisk mitotic activity, often associated with microvascular proliferation and pseudopalisading necrosis [1]. None of these criteria has been properly quantified and their different weight in the diagnostic assessment has not been considered as well. Moreover, tumor necrosis was repeatedly questioned as an unfavorable prognostic factor [6–8]. Hence, the diagnosis of anaplastic ependymoma is neither easy nor reproducible. A number of publications concerning prognostication in ependymomas has been

published. However, as these tumors are relatively rare, the studies on different tumor markers were performed mostly on series with a limited number of patients, contributing only a little to the classification system.

The aim of the present study was to perform a systematic review (SR) and meta-analysis (MA) of the available literature published on ependymomas focusing on the value of the immunohistochemical prognostic markers (IPM), as the systematic review and meta-analysis concerning these hasn't been reported so far.

Materials and Methods

The systematic review was performed following the guidelines of NHS Centre for Reviews and Dissemination [9], using an approach reported previously [10–14]. Four sets of keywords were applied for literature search (Table 1). The keywords in EPENDYMOMA were used to identify the disease of interest; those in INTRACRANIAL TUMOR broaden the spectrum of papers being involved and thereby decreasing the risk of omission of relevant studies. TUMOR MARKER included specific keywords known to be potentially important a priori together with broader general terms (e.g. “marker”). The set CLINICAL AREA referred our search mainly to the area of diagnosis, prognosis and follow-up. A paper was included into further analysis in case at least one of the relevant terms from all of the above mentioned categories were present (conjunction of phrases from all categories) in either a title, abstract or within the keywords of the article. The online bibliographic databases Medline and Embase were chosen as a basis for identifying the relevant literature published from 1966 to October 2007. The search was restricted to English written literature. The potential relevance of the papers was determined independently by two reviewers reading titles and abstracts, mutual consent was required. The fulltexts of the selected reports were then used for the detailed analysis by all reviewers. The reference lists of these publications were searched for further relevant articles. There was no restriction regarding the age of the studied patient population. Review articles were not enrolled into our analysis because all the data had to be based on primary research only. All identified duplicates were eliminated. If multiple studies used the same or overlapping cohorts of patients while investigating the same prognostic marker, only the most complete or the most recent study was used. Next, only the papers providing quantitative results evaluating the prognostic value of immunohistochemical markers in ependymomas were included. As the association between the histological grade and the clinical outcome remains unclear [2–6], a correlation of IPM(s) with histological grade without proper clinical data represented another

Table 1 Keywords used in ependymoma literature search within database Medline and Embase

EPENDYMOMA	TUMOR MARKER
• Ependyma(s)	• Tumour marker(s)
• Ependymoma	• Tumor marker(s)
• Cellular ependymoma(s)	• Marker(s)
• Papillary ependymoma(s)	• p53, TP53, pp53
• Ependymal	• Ki 67, Ki-67, MIB 1, MIB-1
• Clear cell ependymoma(s)	• Tenascin, cytotoactin, hexabrachion, tenascin-C, tenascin C, JI-200–220
• Intracranial ependymoma	• Vitronectin
INTRACRANIAL TUMOR	• Topoisomerase II alpha
• Brain tumour(s)	• Cyclin D1, CCND1 Protein, PRAD1 Protein
• Brain neoplasm(s)	• bcl-2, bcl 2, c-bcl-2, c-bcl 2, c bcl-2, c bcl 2
• Brain cancer	• Neoplasm protein(s)
• Malignant brain neoplasm(s)	• Oncogene protein(s)
• Intracranial neoplasm(s)	• Phosphoprotein(s)
• Brain tumor(s)	• Nuclear protein(s)
CLINICAL AREA	• Nucleolar protein(s)
• Patient(s)	• Cell adhesion molecule(s)
• Prognosis	• Extracellular matrix
• Diagnosis	• Extracellular matrix protein(s)
• Monitoring	• Glycoprotein(s)
• Follow-up	• Neoglycoprotein(s)
• Prognostic	• Protein(s)
• Diagnostic	• Topoisomerase
	• Proliferation
	• Immunocytochemistry
	• Immunohistochemistry
	• GFAP, glial fibrillary acidic protein
	• EMA, epithelial membranous antigen
	• CK, cytokeratin
	• Differentiation
	• Apoptosis

reason for exclusion. Studies on extracranial and grade I ependymomas were excluded as well, as their biological behavior is different [1, 15–17]. Studies comprising mixed tumors were rejected either. After this selection, the following detailed information on the studied cohort and immunohistochemistry were extracted: number of patients, age, localization of the tumors (supratentorial / infratentorial / spinal), histological grade (according to the WHO classification) and overall and/or progression free survival (OS, PFS) data. Hazard ratio (HR) and its confidence interval (CI) were directly collected from the tables or texts of the papers or, where possible, extracted from the published survival curves using methods described by Parmar et al [10]. Briefly, for each trial the time axis of Kaplan-Meier curve was split into non-overlapping intervals. The log hazard ratio was estimated for each interval and then combined with the others in a stratified way across intervals to obtain an overall log hazard ratio for each trial.

Detailed data on immunohistochemistry (antibody type and its dilution, pre-treatment methods, detection kit, cut-off values of each continuous variable and quantitative results of the test) were obtained as well. If the prognostic value of the immunohistochemical marker was studied in at least three papers, MA of this marker was performed. A DerSimonian-Laird random effects meta-analysis was performed to estimate the overall effect of a marker expression on prognosis [14, 18]. In brief, HRs and their variance obtained from the single studies were combined, so as the standard errors of the estimates were adjusted to reflect a measure of the extent of variation among the effects observed in different studies. It is the simplest and most conservative method of a random effects meta-analysis recommended for routine use while combining a small number of studies [18]. Heterogeneity among the studies was tested concurrently, using Cochrane statistics Q. Sensitivity analysis (inclusion of subgroups of studies into MA) was performed to test consistency of the pooled result.

Kurt [7]	MA	MIB-1	PFS HR=7.8 (2.9–19.8); tenascin (in tumor invasion front): (UVA) PFS HR=5.0 (1.5–16.7); vitronectin (in tumor invasion front): (UVA) PFS HR=5.3 (1.6–17.2) MIB-1 (LI>5%): (UVA) OS p=0.039, extracted HR=2.26 (1.11–6.83), (MVA) p=0.027	A,C	69	II+III	NA	K-M
Preusser [31]	The same cohort as in [21, 32]	survivin, MIB-1, TopoIIalpha	Survivin (LI>6.4 %): (UVA) OS p=0.0032, extracted HR=2.67 (1.36–6.60); MIB-1 (LI>20.5%): (UVA) OS p=0.001, (MVA) p=0.019; TopoIIalpha LI>9.4 %: (UVA) OS p=0.0016	A,C	63	44 II +19 III	supra 31, infra 32	K-M (survivin), MIB-1 ^a , TopoIIalpha ^a
Preusser [32]	The same cohort as in [21, 31]	MIB-1, CA9, HIF-1A	MIB-1 LI negatively correlates with OS (no details given)	A,C	100	NA	NA	^a
Taboni [19]		hTERT	hTERT (LI>25%): (MVA) OS HR=60.4 (6.4–561), (UVA) OS p=0.001, PFS p=0.002	C	65	29 II+36 III	supra 18, infra 33	

A adults, C children, CA9 carbonic anhydrase, CDKN2A cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CYP32 putative cysteine protease, EGFR epidermal growth factor receptor, ERBB epidermal growth factor receptor, GFAP glial fibrillary acidic protein, GST pi glutathione S-transferase pi, HIF-1A hypoxia-inducible factor 1 alpha, HNK1 human natural killer, hTERT human telomerase reverse transcriptase, IHC immunohistochemistry, infra infratentorial, K-M Kaplan-Meier survival curve, MA included into meta-analysis, Mdm2 murine double minute oncogene, MT metallothioneins, MVA multivariate analysis, OS overall survival, PCNA proliferating cell nuclear antigen, PFS progression free survival, P-GP P-glycoprotein, supra supratentorial, TopoIIalpha topoisomerase II alpha, UVA univariate analysis, VEGF vascular endothelial growth factor, ^a no statistical data for extracting hazard ratio, ^b only statistically significant results of IPM are shown

The software Comprehensive Meta Analysis, version 2.2.046 (Biostat Inc.) was used for statistical analysis.

Results

We identified 2,267 publications from the database search. Manual selection of the studies based on abstract analysis disclosed 94 relevant papers. Subsequently, a detailed study of the fulltexts showed that only 30 studies [6–8, 19–45] reported applicable results on immunohistochemical prognostic markers in ependymomas. Fourteen papers had to be excluded from a further analysis as it was impossible to clearly identify data on intracranial ependymomas of grade II and III due to a mixture with either spinal ependymomas [26–28, 30, 33, 38, 44, 45], grade I ependymomas (subependymomas or myxopapillary ependymomas) [23, 25, 33, 38, 39, 44], or other CNS tumors [24, 26–30, 33, 38, 39, 43–45]. Two studies [8, 35] were rejected as their results were included and updated in more recent papers [37, 40]. Cohort overlap had to be taken into account in 8 cases [6, 21, 22, 31, 32, 34, 36, 37]. In summary, 14 studies were eligible for SR and potentially for inclusion into MA (Table 2). A brief overview of immunohistochemical markers studied in these 14 papers and their impact on patients’ overall survival (OS) or progression free survival (PFS) are summarized in Tables 3 and 4. Hazard ratio (HR) and its confidence interval (CI) were specified in 6 studies only [6, 19, 22, 34, 36, 41]; extraction of HR and CI for some of the IPMs was possible from survival curves in further 5 studies [7, 20, 21, 31, 40]; in 3 studies sufficient data for extraction of HR and its CI were not provided [32, 37, 42].

MIB-1 (Ki-67)

MIB-1 was the most frequently studied antigen, investigated in total of 9 articles [6, 7, 20–22, 31, 32, 40, 41]. It represented the only marker that could be evaluated through MA. Due to cohort overlap only five papers [6, 7, 20, 21, 40] comprising 337 patients with the same primary endpoint (OS) were included into MA (Table 2).

The combined HR for all 5 eligible studies was 3.16 (95% CI=1.96–5.09; p<0.001) without statistical inter-study heterogeneity (Q=5.56; p=0.23), indicating that patients suffering from tumors with increased expressions of MIB-1 antigen in tumor cell nuclei had significantly worse survival (Fig. 1). The reported results of analysis of this marker using different primary endpoint (progression-free survival, PFS) in the individual studies included into SR were in concordance with this finding as well (Table 2).

Significant inter - study heterogeneity of staining techniques was apparent. Throughout the studies of MIB-1, the antibody dilution varied from 1:50 to 1:200, different

Table 2 Results of systematic review on immunohistochemical prognostic markers in intracranial ependymoma; 945 patients included. Studies are ordered chronologically

Author	Note	IHC Marker	Prognostic relevance ^b	Age	Patients in the study	WHO grade	Localization of the tumor	HR extra-ction
Figarella-Branger [42]		GFAP, vimentin, EMA, HNK1	GFAP (LI>30%): (UVA) better OS (p<0.05)	C	16	II+III	posterior fossa	^a
Korshunov [34]	Cohort overlapping with [36, 37]	P-GP, MT, GST pi	MT positivity: (MVA) PFS HR=-2.72 (p=0.005); GST pi positivity: (MVA) PFS HR=-1.28 (p=0.09); P-GP positivity: (MVA) PFS HR=-2.02 (p=0.02)	A,C	76	36 II+40 III	supra 33, infra 43	
Figarella-Branger[41]		MIB-1	MIB-1 (LI>1%): (UVA) PFS p=0.006, (MVA) PFS HR=3.18 (1.40–7.22)	C	37	II+III	supra 12, infra 25	
Korshunov [36]	Cohort overlapping with [34, 37]	p53, Mdm2, CDKN2A, TopoIIalpha	CDKN2A (LI<10%): (UVA) PFS HR=3.56 (p=0.0003), p=0.0001; TopoIIalpha (LI>5%): (UVA) p=0.001; p53 positivity: (UVA) p=0.0001, (MVA) PFS HR=2.62 (p=0.008)	A,C	103	II+III	supra 43, infra 60	
Gilbertson [40]	MA	MIB-1, ERBB 1–4	MIB-1 (LI>25%): (UVA) OS p=0.009, extracted HR=2.26 (1.27–5.87)	C	83	II+III	posterior fossa	K-M
Korshunov [37]	Cohort overlapping with [34, 36]	TopoIIalpha, p53, Mdm2, EGFR, VEGF, CDKN2A, p27, p21, tenascin	TopoIIalpha (LI>5%): (UVA) PFS p=0.001; p53 positivity:(UVA) PFS p=0.0001; EGFR positivity: (UVA) PFS p=0.005; VEGF positivity: (UVA) PFS p=0.003; CDKN2A (LI <10%): (UVA) PFS p=0.0001; p27 LI<20%: (UVA) PFS p=0.01; tenascin positivity: (UVA) PFS p=0.0001	A,C	112	II+III	supra 44, infra 68	^a
Verstegen [20]	MA	MIB-1, p53, PCNA, Mdm2, Bcl-2, Bax	MIB-1 (LI>1%): (UVA) OS p=0.02, extracted HR=3.28 (1.45–7.59); PCNA (LI>5%): (UVA) p=0.005; p53 LI>1%: (UVA) OS p=0.02, extracted HR=2.53 (1.04–6.52)	A,C	51	30 II+21 III	supra 25, infra 26	K-M (MIB-1)
Zamecnik [6]	MA, Cohort overlapping with [22]	MIB-1, p53, TopoIIalpha, Cyclin D1, Caspase 3/ CPP32, GFAP, EMA, Bcl2	MIB-1 (LI >7%): (UVA) OS HR=27.0 (3.5–210.3), PFS HR=27.3 (3.5–212.3) (MVA) PFS HR=10.9 (2.3–52.2), OS HR=8.8 (1.9–48.6); p53 positivity: (UVA) OS HR=5.8 (1.9–17.3), PFS HR=6.0 (2.0–17.7); TopoIIalpha (LI>12%): (UVA) OS HR=8.1 (2.2–29.2) PFS HR=8.5 (2.3–30.5); Cyclin D1 (UVA) OS HR=2.5 (0.9–6.5), PFS HR=2.6 (1.0–6.9); Bcl-2 positivity: (UVA) PFS HR=5.3 (1.8–15.4), OS HR=5.7 (1.9–16.6)	C	31	11 II +21III	supra 16, infra 15	
Wolfsberger [21]	MA	MIB-1, TopoIIalpha	MIB-1 (LI>20.5%): (UVA) OS p<0.0001, extracted HR=3.57 (2.56–12.19), (MVA) p=0.009; TopoIIalpha (LI>9.4%): (UVA) OS p=0.0007	A,C	103	75 II+28 II	supra 51, infra 52	K-M (MIB-1), TopoIIalpha *
Zamecnik [22]	Cohort overlapping with [6]	collagen II, IV, VI, tenascin, fibronectin, laminin, vitronectin, GFAP, MIB-1, p53	MIB-1 (LI >7%): (UVA) PFS HR=27.9 (3.6–216.2); p53 positivity: (UVA) PFS HR=4.9 (2.1–19.3); tenascin (associated with vasculature and intercellular space): (UVA)	C	36	15 II +21III	supra 17, infra 19	

Table 3 Summary of immunohistochemical markers studied in papers included into systematic review and their impact on overall survival (OS). Total numbers of patients for each immunohistochemical prognostic markers (IPM) are listed

	IPM	Total numbers of patients
IPM showing SS impact on OS	MIB-1 (6;7;20;21;31;32;40)	234 and patients from (21;31;32 ^a)
	TopoIIalpha (6;21;31)	31 and patients from (21;31 ^a)
	p53 (6;20)	82
	PCNA (20)	51
	Survivin (31)	63
	Cyclin D1 (6)	31
IPM showing both SS/NS impact on OS	Bcl2 (6) / (20)	31 / 51
	GFAP (42) / (6)	16 / 31
IPM with no impact on OS	CA9, HIF-1A (32)	100
	Mdm2, Bax (20)	51
	ERBB1-4 (40)	83
	HNK1 (42)	16
	Caspase 3/PPP32 (6)	31
	EMA (6;42)	47

CA9 carbonic anhydrase, PPP32 putative cysteine protease, ERBB1 epidermal growth factor receptor, GFAP glial fibrillary acidic protein, HIF-1A hypoxia-inducible factor 1 alpha, HNK1 human natural killer, Mdm2 murine double minute oncogene, NS non significant, PCNA proliferating cell nuclear antigen, SS statistically significant, TopoIIalpha topoisomerase II alpha, ^aexact number of patients couldn't be listed due to a cohort overlap in these studies

antibody clones and pre-treatments were applied (Table 5). Moreover, the cut-off values of labeling index of this marker dichotomizing patients into two groups differed remarkably as well, varying from 1% to 25% (Fig. 1).

Other Nuclear Antigens

p53 was the second most common antigen studied; its higher expression correlated significantly with worse prognosis assessed both through PFS or OS [6, 20, 22, 36, 37]. There was cohort overlap in the studies by Korshunov et al. [36, 37] and by our group [6, 22]. The extent of immunohistochemical expression of Mdm2 (antigen murine double minute oncogene), negative regulator of p53, did not show any influence on patients' prognosis in three papers [20, 36, 37].

Regarding the other proteins involved in the cell cycle regulation, cyclin D1 immunopositivity had only a marginally significant impact on PFS in a cohort of pediatric patients [6]. Decreased cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) immunopositivity investigated in 2 studies [36, 37] with cohort overlap, correlates with shorter PFS. p27 immunopositivity was shown to correlate significantly

with worse PFS [37] as well. A higher expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) was shown to correlate significantly with worse OS [20]. On the other hand, the expression of p21 had no impact on patients' survival [37].

Topoisomerase II alpha (TopoIIalpha) immunopositivity correlates with an unfavorable outcome using both PFS and OS as a primary study endpoint [6, 21, 31, 36, 37]. Tabori et al [19] demonstrated a strong nuclear human telomerase reverse transcriptase (hTERT) immunopositivity in tumor cell nuclei in patients with a statistically significant worse overall survival. Among other immunohistochemical prognostic markers, significant relationship between OS and expression of survivin was found in one study [31]. Expression of hypoxia-related factor hypoxia-inducible

Table 4 Summary of immunohistochemical markers studied in papers included into systematic review and their impact on progression free survival (PFS). Total numbers of patients for each immunohistochemical prognostic markers (IPM) are listed

	IPM	Total numbers of patients
IPM showing SS impact on PFS	MIB-1 (6;22;41)	37 and patients from (6;22 ^a)
	p53 (6;22;36;37)	patients from (6;22 ^a) and (36;37 ^a)
	TopoIIalpha (6;36;37)	31 and patients from (36;37 ^a)
	CDKN2A (36;37)	patients from (36;37 ^a)
	EGFR, VEGF, p27 (37)	112
	MT, GSTpi, P-GP (34 ^b)	76
IPM with no impact on PFS	Cyclin D1, bcl2 (6)	31
	Tenascin (22;37 ^c)	148
	p21 (37)	112
	Caspase 3/PPP32, EMA (6)	31
	Laminin, fibronectin, collagen II, IV, VI (22)	36
	GFAP (6;22)	patients from (6;22 ^a)
	Mdm2 (36;37)	patients from (36;37 ^a)

CDKN2A cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, PPP32 putative cysteine protease, EGFR epidermal growth factor receptor, EMA epithelial membrane antigen, GST pi glutathione S-transferase pi, GFAP glial fibrillary acidic protein, Mdm2 murine double minute oncogene, MT metallothioneins, NS non significant, P-GP P-glycoprotein, SS statistically significant, TopoIIalpha topoisomerase II alpha, VEGF vascular endothelial growth factor, ^aexact number of patients couldn't be listed due to a cohort overlap in these studies, ^bthe only IPMs correlating positively with survival, ^cin our previous study (22) the expression of tenascin was studied in various parts in tumor separately

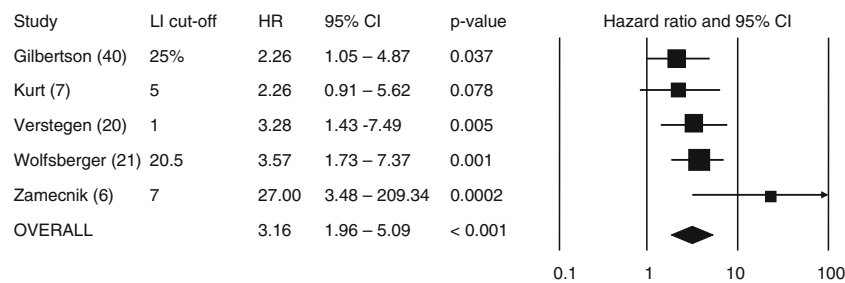


Fig. 1 Forest plot with results of MA (MIB-1, overall survival). The size of the squares corresponds with weight assigned to each study in the meta-analysis. *CI* Confidence interval, *HR* Hazard ratio, *LI* Labeling index

factor alpha HIF-1A [32] did not show any prognostic relevance.

Cytoplasmatic Antigens

Regarding apoptosis-related markers, Bcl-2 correlated significantly with prognosis in one study on 31 pediatric patients [6] (using both PFS and OS as primary endpoints). However, its prognostic relevance was not proven in the study by Verstegen et al. investigating 51 patients of all ages and using OS [20]. Bax protein, investigated also in the study of Verstegen et al. [20], did not prove to be a relevant prognostic marker.

Among other cytoplasmatic antigens, Figarella-Branger et al. [42] documented a correlation between glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunopositivity and better overall survival in 16 pediatric patients. Moreover, this group also showed that GFAP/vimentin ratio < 1 portends an increased risk of death [42]. In the study conducted by Zamecnik et al., however, expression of GFAP did not prove to be a significant predictor of prognosis [6, 22].

Korshunov et al. [37] confirmed a correlation between vascular endothelial growth factor (VEGF) immunoposi-

tivity and decreased PFS. The same group of authors showed in a study focused on chemoresistance-related proteins [34] that the risk of tumor recurrence decreases significantly in P-glycoprotein (P-GP), glutathione S-transferase pi (GST pi) and metallothioneins (MT) immunopositive tumors.

Membranous Antigens

Among membranous antigens, expression of epithelial membranous antigen (EMA) did not show any correlation with survival [6, 42]. On the other hand, Korshunov et al. [37] proved the correlation between epidermal growth factor receptor (EGFR) and decreased PFS. No correlation with overall survival was found in the case of ERBB1-4 expression [40]. Expression of hypoxia-related factor carbonic anhydrase 9 (CA9) [32] as well as of glycan HNK1 [42] did not show any prognostic relevance.

Extracellular Antigens

In the studies that fulfilled SR inclusion criteria the following extracellular matrix proteins were investigated:

Table 5 Antibodies and detection kits used for Ki-67 immunohistochemistry in formalin fixed paraffin embedded tissue in the studies included into meta-analysis

Study	Antibody			
	Clone	Source (company)	Dilution/Pre-treatment	Detection kit
Gilbertson [40]	Anti- Ki-67 antibody	DAKO	NA	NA
Verstegen [20]	Moab205	DPC	1:200/MW	Streptavidin-biotin peroxidase technique with 3, 3'-diamino-benzidine-tetrachloride (Sigma, St Louis, USA)
Zamecnik [6]	MIB-1	DAKO	1:100/MW	ChemMate Kit (DAKO), 3, 3'-diaminobenzidine (DAB Fluka Chemie GmbH.)
Wolfsberger [21]	anti-Ki-67	DAKO	1:50/MW	ChemMate Kit (DAKO)
Kurt [7]	NA	Immunotech	1:100/MW	Ultra Sense biotinylated goat antipolyvalent (IL Immunologic, Duiven, The Netherlands) and Ultra Sense streptavidine peroxidase (IL Immunologic) with 3, 3'-diaminobenzidine (Fluka, Buchs, Switzerland)

MW microwave pretreatment, *NA* data not available

vitronectin, tenascin, laminin, collagen II, IV, VI were studied. The correlation of vitronectin and tenascin immunopositivity in the tumor invasion front, vasculature and intercellular spaces with decreased PFS was documented [22, 37]. The expression of the other antigens did not show any significant correlation with survival.

Discussion

The criteria for distinguishing between grade II ependymomas and anaplastic ependymomas according to the recent WHO grading system [1] based solely on histopathological evaluation remain elusive [2–6]. As a result, ependymomas represent one of the most controversial entities concerning the treatment strategy in human oncology which has a problematic impact on prognosis of these patients. Therefore, identification of tumor markers, which could be reproducible and easily used for differentiating between patients with less aggressive tumors, who might profit from a less intensive adjuvant therapy, and those with a high risk of tumor recurrence, is greatly desirable.

A systematic approach is currently the preferred format of reviewing the existing evidence regarding diagnosis, treatment, prognosis and overall effectiveness in medicine [46]. A few reviews on ependymomas have been published, among them the studies by Bouffet et al. [4] and Rickert et al. [47] are of importance. We performed the first systematic review of immunohistochemical prognostic markers in intracranial ependymomas through identification of the relevant literature indexed in the largest bibliographic databases on this topic and evaluated the relation of the individual markers to well-defined and reproducible criteria corresponding with prognosis of the patients.

Following the strict inclusion criteria for the published data, the MA could be performed only for MIB-1, as its impact on patients' survival (OS) was properly documented in five publications. MIB-1 was studied in further four papers, which were not included into MA as their primary endpoint was different (PFS); MA for MIB-1 using PFS could not be performed as there was a cohort overlap among these studies. Interestingly, the HR and its variance in the study performed by Zamecnik et al. [6] differed from the other studies in MA. This could be due to a smaller cohort of patients, their age as well as the applied staining technique. We performed sensitivity analysis excluding this study (HR=2.83, 95% CI =1.90–4.22) and it resulted in a statistically significant result that is in agreement with the MA from all the studies.

The other antigens including tumor cell structural proteins, extracellular matrix components and proteins involved in the cell cycle control and apoptosis were investigated regarding their prognostic relevance in the

reports included into SR (Table 2). However, a limited number of these publications and inconsistent statistical reporting prevented quantitative pooling of their results by the means of MA.

While performing the systematic review, we experienced similar obstacles as reported previously [12, 46, 48]. The major problem was the inter - study heterogeneity; the inconsistency among studies was apparent in clinical factors (age, stage of disease, treatment modalities, length of follow-up), use of different study endpoints (PFS versus OS), as well as in different protocols for immunohistochemistry processing and evaluation. Above all, inadequate data publishing in primary studies limited quantitative synthesis of the results. Exclusion of non-English papers could cause also some bias in the SR. From the above mentioned reasons we admit that the review may not be fully comprehensive-primarily due to the strict inclusion criteria regarding quality of the studies.

Based on this study we may recommend that when conducting a study on prognostic markers, the endpoint outcome should be presented properly, e.g. as HR with some measure of precision. Coordination through cancer research groups may lead to creation of a prospective online database of trials which would help to prevent publication bias and may declassify individual patient data enabling subsequent analysis and evaluation [12, 48, 49]. In this review we confirmed a role of MIB-1 as a relevant prognostic marker; furthermore we gathered relevant literature and identified other possibly valuable immunohistochemical prognostic markers in intracranial ependymomas.

Acknowledgments The publication was supported in part by the grant VZ FNM 00064203 of the Ministry of Health of the Czech Republic and grant VZ MSM CR 0021620812 of the Ministry of Education. The authors state no financial conflicts of interest. We wish to thank Marie Hladikova for critical remarks on the manuscript.

References

1. McLendon RE, Wiestler OD, Kros JM, Korshunov A, Ng HK (2007) Ependymoma. In: Louis DN, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) Classification of the Tumours of the Central Nervous System. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC)
2. Foreman NK, Love S, Thorne R (1996) Intracranial ependymomas: analysis of prognostic factors in a population-based series. *Pediatr Neurosurg* 24:119–25
3. Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ, Lo KH, Shultz B, Albright AL, Janosky J, Deutsch M (1995) Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 37:655–66
4. Bouffet E, Perilongo G, Canete A, Massimino M (1998) Intracranial ependymomas in children: a critical review of prognostic factors and a plea for cooperation. *Med Pediatr Oncol* 30: 319–29; discussion 329–31

5. Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM et al (1998) Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 88:695–703
6. Zamecnik J, Snuderl M, Eckschlager T et al (2003) Pediatric intracranial ependymomas: prognostic relevance of histological, immunohistochemical, and flow cytometric factors. *Mod Pathol* 16:980–91
7. Kurt E, Zheng PP, Hop WC et al (2006) Identification of relevant prognostic histopathologic features in 69 intracranial ependymomas, excluding myxopapillary ependymomas and subependymomas. *Cancer* 106:388–95
8. Bennetto L, Foreman N, Harding B et al (1998) Ki-67 immunolabelling index is a prognostic indicator in childhood posterior fossa ependymomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 24:434–40
9. Khan KS, ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J (2001) Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness: CRD Guidelines for Those Carrying Out or Commissioning Reviews. CRD Report 4, NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, York
10. Parmar MK, Torri V, Stewart L (1998) Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 17:2815–34
11. Machin D, Cheung YB, Parmar MK (2006) *Survival Analysis. A Practical Approach*, 2nd edn. John Wiley, Chichester
12. Riley RD, Abrams KR, Sutton AJ et al (2003) Reporting of prognostic markers: current problems and development of guidelines for evidence-based practice in the future. *Br J Cancer* 88:1191–8
13. Riley RD, Heney D, Jones DR et al (2004) A systematic review of molecular and biological tumor markers in neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 10:4–12
14. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F (2000) *Methods for Meta-analysis in Medical Research*. John Wiley and Sons, Ltd, Chichester
15. Rawlings CE, Giangaspero F, Burger PC, Bullard DE (1988) Ependymomas: a clinicopathologic study. *Surg Neurol* 29:271–81
16. Schroder R, Ploner C, Ernestus RI (1993) The growth potential of ependymomas with varying grades of malignancy measured by the Ki-67 labelling index and mitotic index. *Neurosurg Rev* 16:145–50
17. Takeuchi H, Kubota T, Sato K, Llena JF, Hirano A (2002) Epithelial differentiation and proliferative potential in spinal ependymomas. *J Neurooncol* 58:13–9
18. DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7:177–88
19. Tabori U, Ma J, Carter M et al (2006) Human telomere reverse transcriptase expression predicts progression and survival in pediatric intracranial ependymoma. *J Clin Oncol* 24:1522–8
20. Verstegen MJ, Leenstra DT, Ijlst-Keizers H, Bosch DA (2002) Proliferation- and apoptosis-related proteins in intracranial ependymomas: an immunohistochemical analysis. *J Neurooncol* 56:21–8
21. Wolfsberger S, Fischer I, Hofbberger R et al (2004) Ki-67 immunolabeling index is an accurate predictor of outcome in patients with intracranial ependymoma. *Am J Surg Pathol* 28:914–20
22. Zamecnik J, Chanova M, Tichy M, Kodet R (2004) Distribution of the extracellular matrix glycoproteins in ependymomas—an immunohistochemical study with follow-up analysis. *Neoplasma* 51:214–22
23. Shuangshoti S, Rushing EJ, Mena H, Olsen C, Sandberg GD (2005) Supratentorial extraventricular ependymal neoplasms: a clinicopathologic study of 32 patients. *Cancer* 103:2598–605
24. Schiffer D, Cavalla P, Migheli A, Giordana MT, Chiado-Piat L (1996) Bcl-2 distribution in neuroepithelial tumors: an immunohistochemical study. *J Neurooncol* 27:101–9
25. Schiffer D, Chio A, Giordana MT, Pezzulo T, Vigliani MC (1993) Proliferating cell nuclear antigen expression in brain tumors, and its prognostic role in ependymomas: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)* 85:495–502
26. Rezai AR, Woo HH, Lee M, Cohen H, Zagzag D, Epstein FJ (1996) Disseminated ependymomas of the central nervous system. *J Neurosurg* 85:618–24
27. Ritter AM, Hess KR, McLendon RE, Langford LA (1998) Ependymomas: MIB-1 proliferation index and survival. *J Neurooncol* 40:51–7
28. Roma AA, Prayson RA (2006) Expression of cyclo-oxygenase-2 in ependymal tumors. *Neuropathology* 26:422–8
29. Prayson RA (1998) Cyclin D1 and MIB-1 immunohistochemistry in ependymomas: a study of 41 cases. *Am J Clin Pathol* 110:629–34
30. Prayson RA (1999) Clinicopathologic study of 61 patients with ependymoma including MIB-1 immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol* 3:11–8
31. Preusser M, Wolfsberger S, Czech T, Slavc I, Budka H, Hainfellner JA (2005) Survivin expression in intracranial ependymomas and its correlation with tumor cell proliferation and patient outcome. *Am J Clin Pathol* 124:543–9
32. Preusser M, Wolfsberger S, Haberler C et al (2005) Vascularization and expression of hypoxia-related tissue factors in intracranial ependymoma and their impact on patient survival. *Acta Neuropathol (Berl)* 109:211–6
33. Nagashima T, Hoshino T, Cho KG, Edwards MS, Hudgins RJ, Davis RL (1988) The proliferative potential of human ependymomas measured by in situ bromodeoxyuridine labeling. *Cancer* 61:2433–8
34. Korshunov A, Sycheva R, Timirgaz V, Golanov A (1999) Prognostic value of immunorexpression of the chemoresistance-related proteins in ependymomas: an analysis of 76 cases. *J Neurooncol* 45:219–27
35. Korshunov A, Timirgaz V, Golanov A (1999) Prognostic value of aberrant p53 immunorexpression for the recurrence of ependymoma: An analysis of 76 cases. *Neuropathology* 19:380–385
36. Korshunov A, Golanov A, Timirgaz V (2001) p14ARF protein (FL-132) immunoreactivity in intracranial ependymomas and its prognostic significance: an analysis of 103 cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 102:271–7
37. Korshunov A, Golanov A, Timirgaz V (2002) Immunohistochemical markers for prognosis of ependymal neoplasms. *J Neurooncol* 58:255–70
38. Ho DM, Hsu CY, Wong TT, Chiang H (2001) A clinicopathologic study of 81 patients with ependymomas and proposal of diagnostic criteria for anaplastic ependymoma. *J Neurooncol* 54:77–85
39. Guyotat J, Champier J, Jouvét A et al (2001) Differential expression of somatostatin receptors in ependymoma: implications for diagnosis. *Int J Cancer* 95:144–51
40. Gilbertson RJ, Bentley L, Hernan R et al (2002) ERBB receptor signaling promotes ependymoma cell proliferation and represents a potential novel therapeutic target for this disease. *Clin Cancer Res* 8:3054–64
41. Figarella-Branger D, Civatte M, Bouvier-Labit C et al (2000) Prognostic factors in intracranial ependymomas in children. *J Neurosurg* 93:605–13
42. Figarella-Branger D, Gambarelli D, Dollo C et al. (1991) Infratentorial ependymomas of childhood. Correlation between histological features, immunohistological phenotype, silver nucleolar organizer region staining values and post-operative survival in 16 cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 82: 208–16
43. Cruz-Sanchez FF, Garcia-Bachs M, Rossi ML et al (1992) Epithelial differentiation in gliomas, meningiomas and choroid plexus papillomas. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 62:25–34

44. Asai A, Hoshino T, Edwards MS, Davis RL (1992) Predicting the recurrence of ependymomas from the bromodeoxyuridine labeling index. *Childs Nerv Syst* 8:273–8
45. Athanasiou A, Perunovic B, Quilty RD, Gorgoulis VG, Kittas C, Love S (2003) Expression of mos in ependymal gliomas. *Am J Clin Pathol* 120:699–705
46. Egger M, Davey Smith G, Altman D (2001) *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. BMJ, London
47. Rickert CH, Paulus W (2005) Prognosis-related histomorphological and immunohistochemical markers in central nervous system tumors of childhood and adolescence. *Acta Neuropathol (Berl)* 109:69–92
48. Altman DG, Lyman GH (1998) Methodological challenges in the evaluation of prognostic factors in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 52:289–303
49. Hutchon DJ (2001) Publishing raw data and real time statistical analysis on e-journals. *Bmj* 322(7285):530

NAIDR J.P., ADLA T., **JANDA A.**, FEBEROVA J., KASAL P., HLADIKOVA M. Long-term retention of knowledge after a distance course in medical informatics at Charles University Prague. *Teach Learn Med*, 2004, vol. 16, no. 3, s. 255-9, ISSN 1040-1334. (IF 0.73). Citováno 11x (Scopus)

Long-Term Retention of Knowledge After a Distance Course in Medical Informatics at Charles University Prague

J. P. Naidr, T. Adla, A. Janda, J. Feberová, P. Kasal, M. Hladíková

Charles University Prague
Second Faculty of Medicine
Institute of Medical Informatics
Prague, Czech Republic

Background: Distance education is instructional delivery that does not constrain the student to be physically present in the same location as the instructor. The electronic distance learning called e-learning has evolved with the development of computer technologies and electronic communication.

Purpose: Before setting the distance way of teaching as a standard part of medical schools' curricula, the impact of number of factors on the effectiveness of this way of teaching should be considered.

Methods: A group of 38 students went through a distance course of medical informatics. The course consisted of 10 lessons. At the end of the course the students sat for a final test that contained 60 multiple-choice test questions. There was always one correct answer. Time limit for test completion was 60 minutes. After 12 months, 31 students from the original group sat for the same test. The topics of the course were not repeated in the meantime. The students were not aware that their knowledge would be tested after 1 year.

Results: The average retention of knowledge expressed as a percentage of the students' performance in the first test was 66.8%. The knowledge retention correlated significantly with the statement "I liked the online course more than the classroom course" and positively with the number of hours spent with the computer weekly.

Conclusions: Retention of knowledge after the electronic distance course after 12 months is close to 67%. Other results indicate that we can expect better retention of knowledge from independent, responsible, and positively motivated students who can easily operate information technologies.

Teaching and Learning in Medicine, 16(3), 255-259

Copyright © 2004 by Lawrence Erlbaum Associates, Inc.

Background and Purpose

Distance education is instructional delivery that does not constrain the student to be physically present in the same location as the instructor. The electronic distance learning called e-learning has evolved with the development of computer technologies and electronic communication. Web sites serve as the main educational resources.¹ The main advantage of e-learning is the fact that students can proceed in their own pace, they can follow their individual study plan, the study sessions could be interrupted at any time, and the material can be revised according to one's need. The educational material is accessible at

any time from any place. The main disadvantage is the lack of contact among the students and between the students and the teacher. Before setting the distance way of teaching as a standard part of medical schools' curricula, the impact of number of factors on the effectiveness of this way of teaching should be considered.²

Possibilities of incorporating an e-learning into the undergraduate and graduate training courses are investigated at our institute. Previous experimental teaching seemed to be very effective if measured immediately after the course.^{3,4} In this experiment, the effectiveness of a distance course was measured by test of long-term knowledge retention.

The research was supported by a research plan of 2nd Faculty of Medicine, Charles University Prague, No. 111300003.

Correspondence may be sent to J. P. Naidr, M.D., Charles University Prague, 2nd Faculty of Medicine, Institute of Medical Informatics, V Uvalu 84, 150 06 Prague 5, Czech Republic. E-mail: jan.naidr@lfmotof.cuni.cz

Methods

A group of 38 students of bachelor program at 2nd Faculty of Medicine of Charles University (specializations of optics and optometry, and physiotherapy) took part in the experiment. The trial ran in winter semester 2001–2002. The course was prepared in the environment of learning management system WebCT administered by the Department of Public Information Services of the Czech Technical University in Prague. The taught subject was medical informatics. The lessons were designed by a team of researchers from the Institute of Medical Informatics of 2nd Faculty of Medicine of Charles University. Every lesson was designed as 2 × 45 minutes. The course consisted of 10 lessons. The first two lessons were conducted by a teacher in a computer room and served as an introduction into the environment of learning management system; the following eight lessons were in distance mode. The teacher followed the students' performance on a daily basis and responded to their e-mails. The students could set their own schedule; there was only the final deadline.

The course consisted of the following lessons:

1. The Internet—presentation services.
2. The Internet—communication services.
3. Spreadsheet Microsoft® Excel.
4. Statistics—descriptive parameters, linear regression.
5. Statistics—hypothesis testing (F test, t test, χ^2 test).
6. Program for presentation Microsoft® PowerPoint®.
7. Biosignal and picture processing.
8. System for data processing Microsoft® Access.
9. Information system for a general practitioner.
10. Bibliographic database MEDLINE®.

The environment of learning management system was prepared in a well-arranged way to enable easy and intuitive use. The students were provided with following tools:

- Schedule—recommended timetable of the lessons.
- Study material—educational texts.
- Tests and tasks—obligatory tests and tasks to be completed at the end of each lesson.
- Electronic mail—a tool for communicating of the students among each other and with the teacher.

Besides the electronic version, a printed form of the study material was provided. Files necessary for the course could be downloaded from the FTP server.

At the end of the course there was a final test in a computer room. The questions were prepared in the same environment of learning management system as the whole course. The test contained 60 items. There

were always one correct answer and three distracters. The correct answer had value of 1 point; the student could gain a maximum of 60 points. The tested material in most of the questions could be classified as "knowledge." The questions were focused on theoretical knowledge, not on practical computer skills. The time limit was 60 minutes. The test was evaluated automatically immediately after delivery to the learning management system server. The students were not provided with feedback; they did not know which of their answers were incorrect.

In the questionnaire at the end of the course the students were asked to answer questions concerning the following topics:

- General evaluation of distance learning.
- Evaluation of the particular online course.
- Their own personality traits relevant to the distance way of learning.
- Technical background, affinity to computers, and preliminary knowledge and skills.

The items for the questionnaire were based on literature^{5,6} and adapted to our needs. Scope and exact wording of the questions were discussed with another group of students and it was adapted according to their suggestions.

The test for evaluation of knowledge retention was performed after 12 months. During this time the subjects of the test were not reviewed with the students. The students had not known that their knowledge would be tested after 1 year. The students were motivated only by endeavor to gratify their teacher. The results of the control test had no impact on the overall evaluation of the students. The content and scope of the second test were the same as in the original test. Thirty-one students took part in the second test.

Statistical Analysis

Correlation of statements in the questionnaire with knowledge retention was made through Spearman correlation coefficient. The evaluation of knowledge retention in the particular groups of students divided according to the answers to an alternative type of questions was executed by means of Mann–Whitney test.

Results

Table 1: Positive points gained in the first and the second tests in absolute values and percentage of the maximum. The students gained in the first test 93.2% of maximum on average, and in the second test 62.4%.

Table 2: Positive points gained in the first and the second tests of students who sat for both tests. The per-

Table 1. Positive Points Gained in the First and the Second Tests

Year	n	Absolute Values		% of Maximum	
		M	SD	M	SD
2002	38	55.9	4.8	93.2	7.9
2003	31	37.4	6.7	62.4	11.1

Table 2. Positive Points Gained in the First and the Second Tests (Students Who Sat for Both of Them)

Absolute Values				Percent of Previous Results (Retention of Knowledge)	
2002		2003		M	SD
M	SD	M	SD		
56.0	4.9	37.4	6.7	66.8	10.5

Table 3. Correlation of Statements in Questionnaire with Retention of Knowledge

	n	r _s	p
I liked the on-line course more than the classroom course.	31	0.41	0.02
Estimate how many hours a week you spent with the computer (use number).	29	0.47	0.01

formance of the students in the second test is expressed as the proportion of his/her previous results, not as the proportion of the maximum. This ratio shows retention of knowledge and shows 66.8% on average.

Table 3: The correlation of the statements in the questionnaire and the retention of knowledge. A 5-grade scale was used for a statement "I liked the online course more than the classroom course." In the case of the statement "Estimate how many hours a week you spent with the computer," the students used numerical values. The table shows only statistically significant correlations of statements. The correlations of the other statements were not statistically significant.

Table 4: Retention of knowledge in the groups of students divided according to presence or absence of the obligatory subject "Informatics" during their studies at secondary school. Those students who had had informatics had statistically significant lower retention of knowledge than the students who had not had the

subject. Correlations of other statements of alternative character with retention of knowledge were not statistically significant.

Discussion

Hermann Ebbinghaus (1850–1909) was the first psychologist to investigate the process of forgetting. He tested memory by nonsense syllables; his findings were published in 1885.⁷ The results show a steep decrease of knowledge after a short time after study. His "curve of forgetting" shows that the original knowledge decreases already the first day to the level of about 40% and on the 30th day it is about 20% of the original level. In spite of criticism of his method, his findings are broadly recognized and his curve of forgetting remains a part of modern textbooks of psychology.⁸ The experiments were repeated with similar results by other authors.⁹ Several researchers^{9–11} studied retention of knowledge over longer periods of time. They stated knowledge retention after 1 year is given approximately in the range of 35% to 75%.

The values previously stated are valid only if the studied topics are not reviewed in the meantime. If the topics are repeated in the time between the original study period and the final test, the retention of knowledge is approximately 75%, even after several months.¹² However, our students did not review the material and did not know they would be tested once again. Yet, the result of knowledge retention (67% in average after 12 months) is comparable with the higher values gained in ordinary teaching even with theme review.

We conclude that the explanation could be found in the circumstances of the experiment. The first point is the technique of learning used in our course, and the second one is the level of activation of the student in the distance way of learning.

It is well-known that through various techniques one can reach various study results. Practical exercise of the studied topic seems to be the most effective way; the student may remember up to 90% of the study material. The technique of learning based on practical examples and called "learning by doing" is one the basic methods of distance learning.¹³ Our students used practical examples; this fact surely influenced the high level of long-term knowledge retention.

The role of the student is even more important; in distance learning, the student's role changes from pas-

Table 4. Retention of Knowledge in the Groups of Students Which Were Divided According to Presence or Absence of Obligatory Subject "Informatics" During Their Studies at Secondary School

		n	Median	Minimum	Maximum	p
Did you have informatics as an obligatory subject at secondary school?	Yes	25	66.1	38.2	81.5	0.02
	No	6	75.2	66.1	79.3	

sive consumption of studied material as it is carried out in the classroom to an active approach when the student becomes an active manager of his/her own study. This role in comparison with the situation in a group of students during ordinary teaching is much more active. The structure of the teaching process in a classical way of education is based on the dominance of a teacher; on the contrary, in distance education the student is a central key point.¹⁴ This activation surely increases long-term retention of knowledge.

There are other relevant results of our trial, however, not as important as those previously stated. The knowledge retention correlated significantly with the statement "I liked the online course more than the classroom course." This result can be explained as a positive motivation of the student. It is an independent individual who is willingly able to adhere to a set schedule and tasks and has no problems with independent decision-making. It is more evidence supporting our results from the previous study⁴ that distance learning is not suitable for everybody, but the independent individuals can profit from it.

The retention of knowledge positively correlates with the number of hours spent with the computer weekly. It is probably caused by mastering of information technologies by the particular student that enables him/her to increase effectiveness of learning. This type of student will be more successful in the distance education.

The last, rather paradoxical, result of our study shows that the retention of knowledge is greater in students who did not have informatics as an obligatory subject at secondary school. However, this finding is surprisingly in concordance with our long-term experience—that the students who considered themselves "computer specialists" are often in trouble at examination of medical informatics at our faculty. The explanation might be that the students take informatics for a part of computer science but the reality is converse. They underestimate the topics they had never met despite of their great experience with computers. The students who approach the study with greater respect achieve better retention of knowledge. We are aware of the fact that this is just one of possible explanations because the number of students of the group who had not had the secondary school course of informatics is low.

Due to lack of other published data, the comparison of our results with other researchers who investigated teaching in medical education is rather difficult. Mehrabi and colleagues¹⁵ in his trial states that the effectiveness of computer-based learning is 15% to 20% better than that of the classical form, made through oral lecture when measured immediately after the course. Wisher and colleagues¹⁶ shows a 15% decrease in knowledge retention after two distance video courses (air traffic control and military activity) and stressed the importance of measuring knowledge retention after

the training focused on security. Yildirim and colleagues¹⁷ found through pretest–posttest method better knowledge retention after teaching supported with multimedia means. Calabro and colleagues¹⁸ found null knowledge retention 2 years after a course that focused on control of infectious diseases conducted through classical technique (lectures, practical exercises, and case reports) despite the fact that immediately after the course there was knowledge increase. All of these studies, however, significantly differ from our research, especially in methodological approach; the comparison is therefore difficult.

Conclusions

Retention of knowledge after electronic distance course after 12 months is close to 67%. Positively motivated students show higher retention of knowledge. We can expect higher retention of knowledge after an electronic distance course in students who can easily operate information technologies.

References

1. Bates AW. *Technology: Open Learning and Distance Education*. London: Routledge; 1995.
2. Hersh WR, Junium K, Mailhot M, Tidmarsh P. Implementation and evaluation of a medical informatics distance education program. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2001;8:570–84.
3. Naidr JP, Hladikova M. First experience with distant learning of informatics. *Lekar a technika* 2002;3:76–9.
4. Naidr JP, Hladikova M, Kasal P, Adla T. Analysis of Distance Learning of Medical Informatics. *Physician and Technology* 2003;34:108–18.
5. Self-directed learners. Is online learning for you? University of Minnesota: College of Continuing Education [online]. Available at http://umrtv.cee.umn.edu/guide/design_dev/self_direct.html. Accessed on November 1, 2001.
6. Sinor S, Cernochova M. How do we teach student teachers with on-line teaching? In H Sponberg, Z Lustigova, S Zelenda (Eds.), *The International Conference Telecommunications for Education and Training 2001 May 23–26* (pp. 31–4). Prague, Czech Republic: Charles University, 2001.
7. Plucker J. *History of influences in the development of intelligence theory & testing*. Indiana University [online]. 1998. Available at <http://www.indiana.edu/~intell/ebbinghaus.html>. Accessed on April 3, 2003.
8. Gleitman H, Fridlund AJ, Reisberg D. *Psychology webBOOK*. W. W. Norton & Company [online]. Available at <http://www.wwnorton.co.uk/gleitman/ch7/fig9.htm>. Accessed on April 3, 2003.
9. Schmidt SR. *Cognitive psychology. Theories of forgetting*. Middle Tennessee State University [online], 2000. Available at <http://www.mtsu.edu/~sschmid/Cognitive/forgetting/forgetting.html>. Accessed on April 3, 2003.
10. Semb GB, Ellis JA. Knowledge taught in school: What is remembered? *Review of Educational Research* 1994;64:253–86.
11. Conway MA, Cohen G, Stanhope N. On the very long-term retention of knowledge acquired through formal education:

- Twelve years of cognitive psychology. *Journal of Experimental Psychology* 1991;120:395-409.
12. Lynch S. *Seven strategies for improving test performance*. Virginia Polytechnic Institute and State University [online]. Available at <http://www.ucc.vt.edu/lynch/SSFforgetting.htm>. Accessed on April 3, 2003.
 13. Race P. *The open learning handbook*. London: Kogan Page, 1994.
 14. MacIntyre JD. *Distancni vzdelavani a zmena konceptu vzdelavani dospelych*. Aula 1999;3:27-32.
 15. Mehrabi A, Gluckstein Ch, Benner A, Hashemi B, Herfarth Ch, Kallinowski F. A new way for surgical education—Development and evaluation of a computer-based training module. *Computers in Biology and Medicine* 2000;30:97-109.
 16. Wisner RA, Curnow ChK, Seidel RJ. Knowledge retention as a latent outcome measure in distance learning. *American Journal of Distance Education* 2001;15(3):20-35.
 17. Yildirim Z, Ozden MY, Aksu M. Comparison of hypermedia learning and traditional instruction on knowledge acquisition and retention. *Journal of Educational Research* 2001;94:207-14.
 18. Calabro K, Bright K, Kouzekanani K. *Long-term effectiveness infection control training among fourth-year medical students*. Medical Education Online [online], 2000. Available at <http://www.med-ed-online.org/res00009.htm>. Accessed on April 4, 2003.

Received 18 August 2003

Final revision received 16 January 2004

JANDA A. Informační zdroje pro pediatrickou praxi vycházející z principů Evidence-based medicine *Čes.-slov. Pediat.*, 2003, vol. 58, no. 5, s. 329-337, ISSN 0069 – 2328. Citováno 2x (Scopus)

Informační zdroje pro pediatrickou praxi vycházející z principů Evidence-based medicine

Janda A.

Ústav lékařské informatiky 2. LF UK, Praha
vedoucí doc. MUDr. P. Kasal, CSc.
I. dětská klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
přednosta doc. MUDr. J. Janda, CSc.

Věnováno k životnímu jubileu prof. MUDr. Lidky Lisé, DrSc.

Souhrn

Autor se zabývá popisem metodologie práce s informačními zdroji ve zdravotnictví „Evidence-based medicine“ (EBM) - česky „Lékařství založené na faktech“. EBM usnadňuje lékaři orientaci v odborné literatuře, umožňuje racionální klinické rozhodování na základě kritického hodnocení zdravotnických informací s různou silou důkazu. Používání zdrojů, které vznikly s použitím principů EBM, by mělo pediatrům umožnit racionálně využívat výsledky klinického výzkumu v praxi a tím zefektivnit péči o pacienty.

Klíčová slova: evidence-based medicine, lékařství založené na faktech, klinické rozhodování v pediatrii, hodnocení informačních zdrojů, kvalita informace, internet

Summary

Resources of Information for Paediatric Practice Based on Principles of Evidence-based Medicine

The author describes the methodology of work with information resources in the health care services called „Evidence-based medicine“ (EBM). EBM facilitates orientation in the professional press, makes possible rational clinical decisions based on critical evaluation of health information with different levels of evidence. The use of resources which were developed using principles of EBM should enable paediatricians to use rationally the results of clinical research in practice and thus make patient care more effective.

Key words: evidence-based medicine, clinical decisions in paediatrics, evaluation of information resources, quality of information, internet

O.

Úvod

Vědecko-technický rozvoj, který umožnil vznik informační společnosti, v níž největším kapitálem a nejdůležitějším artiklem se stávají informace, přispěl k zásadní změně také v medicíně. Současný stav lékařské vědy je charakterizován informační explozí. Lékařská veřejnost má k dispozici nadbytek informací o nepřeberném množství možných terapeutických přístupů a na první místo se dostává problematika výběru toho nejlepšího, v konkrétní situaci optimálního postupu. Nutností se stává kritické zkoumání výsledků vědeckého bádání a jejich uplatňování v klinické praxi.

Množství vědeckých prací je vskutku obrovské a zdá se, že počet nových publikací roste exponenciálně. Každým rokem je například do největší biomedicínské bibliografické databáze Medline přidáno přibližně 300 000 nových záznamů (8). Pravidelné sledování vybraných nejvýznamnějších anglicky psaných časopisů, které se zabývají pediatrií, by vyžadovalo čtení 5 článků denně 365 dní v roce (19). Pro pracovní

velmi vytíženého lékaře, a to ať v primární péči nebo v nemocničním prostředí, je to požadavek neodpovídající jeho časovým možnostem.

Enormní množství publikovaných informací však ještě neznamená, že se vždy jedná o nové a kvalitní poznatky, které si zaslouží aplikaci v praxi. Je třeba pečlivě zvažovat, zda předkládané výsledky bádání mají vůbec nějaký praktický význam. Při studiu „klasických“ uštěpných časopisů musí čtenář sám posoudit relevanci předkládaných výsledků a dopad, který mají na jeho vlastní činnost. Renomé časopisu není automatickou zárukou, že v něm uveřejňované práce jsou pro kliniku užitečné. Další překážkou rychlého využívání klinického výzkumu je fakt, že je na podobné téma často publikováno více výsledků. Jejich posouzení a srovnání je však díky jednotnosti použitých metodických přístupů nemožné, případně jsou závěry jednotlivých sdělení zcela protichůdné (16). Může se stát, že odborná literatura nabízí velké množství kvalitních dat, a přesto jsou v praxi mnohé užitečné postupy opomíjeny a aplikovány jsou zákroky neúčinné či dokonce škodlivé.

Vznik EBM

Toto nebezpečí si v 70. letech 20. století uvědomil významný britský epidemiolog Archie Cochrane a vypracoval metodiku syntézy znalostí o efektivitě léčebných postupů. Na konci 80. a na začátku 90. let převedli kanadští vědci na univerzitě v McMaster jeho teoretické postupy z akademické roviny do široce použitelných praktických návodů a zavedli nový termín „Evidence-based medicine“ (EBM), do češtiny volně překládaný jako „medicína založená na důkazech“, event. „lékařství založené na faktech“, což je termín uváděný v české verzi slovníku lékařských termínů MeSH.

Základní myšlenkou tohoto nového trendu je požadavek, že při uplatňování jakéhokoli diagnostického či terapeutického postupu musí být zřejmé, že jeho efektivita je vědecky podložena, že tedy existují na jeho podporu objektivní fakta neboli důkazy (evidence). Za základní důkazní materiál jsou považovány *výsledky klinických studií*.

Existuje několik typů klinických pokusů, každý má jinou výpovědní hodnotu a představuje důkaz s různou silou, která odráží význam pro klinickou praxi. Kategorie důkazů seřazené podle jejich váhy jsou k dispozici v tabulce 1.

Tab. 1. Klasifikace informace podle síly důkazu (17, 22).

Klasifikace informace podle síly důkazu	
I.a	systematický přehled (meta-analýza) randomizovaných kontrolovaných studií
I.b	jedna kontrolovaná randomizovaná studie s jednoznačným závěrem
II.a	systematický přehled kontrolovaných nerandomizovaných kohortových studií
II.b	jedna kontrolovaná nerandomizovaná kohortová studie
III.a	systematický přehled studií případů a kontrol
III.b	jedna studie případů a kontrol
IV.	série kazuistik
V.	expertní výrok

Nejvyšší váhu má z klinických pokusů *kontrolovaná klinická studie s randomizací* (randomized clinical trial - RCT), která porovnává účinek sledovaného léku oproti placebo, nebo nového léku oproti standardní terapii. Přívlastek „kontrolovaná“ označuje vytvoření kontrolní skupiny, která nedostává daný lék. Randomizace je shodná šance nemocných dostat jeden ze dvou typů terapie přidělených náhodně. Ve většině případů jsou studie tzv. zaslepovány, čímž je omezen subjektivní vliv účastníků na výsledky výzkumu. Ve dvojité slepé studii ani lékař, ani nemocný neznají zařazení do skupiny. Ve trojitě slepé studii toto zařazení nezná ani pracovník zpracovávající výsledky výzkumu. Ve *zkřížené studii* (cross-over) je jeden nemocný léčen oběma typy terapie, takže sám sobě slouží jako kontrola. V *kohortových studiích* (cohort study) nejsou pacienti randomizováni, je však vytvořena kontrolní skupina. *Studie případů a kontrol* (case-control study) je prováděna na základě údajů z minulosti. Nejdříve jsou identifikováni pacienti s určitou chorobou nebo příznakem a k nim patří kontrolní skupina, bez dané choroby. Z dokumentace je zjištěna expozice pacientů sledovanému agens, eventuálně výskyt určitých příznaků v minulosti, či provedení léčebného zákroku. Následně je zkoumán vztah mezi mírou

expozice, případně frekvence výskytu určitého příznaku, či intervence a výsledného zdravotního stavu pacienta, a to jak u experimentální, tak u kontrolní skupiny. Randomizace a zaslepení zde není možné. *Kazuistika* (case report) je popis jednotlivého případu bez vytváření kontrolní skupiny. Většinou se jedná o vzácné, sporadicky se vyskytující nebo nové diagnózy. Na posledním místě, s nejmenší vahou pro klinickou praxi, je *expertní výrok*, což je tvrzení založené na zkušenosti, nebo vycházející z výsledků teoretického výzkumu bez adekvátních důkazů z klinické praxe.

Nejcennějšími důkazy však nejsou samostatné studie, ale jejich kvalitní syntézy, tzv. systematické přehledy (systematic reviews). V nich jsou přehledně zpracovány výsledky několika randomizovaných studií zabývajících se daným problémem pomocí jasně definovaných metod (17). Snaží se pochytit nejen studie publikované, ale i ty nepublikované, u kterých je vyšší pravděpodobnost negativních výsledků, a tím získat co neobjektivnější pohled na hodnocené téma. Při zpracování přehledu bývá používána metaanalýza (meta-analysis), která statisticky souhrnně hodnotí výsledky jednotlivých prací podle jejich váhy dané rozsahem souboru a dalších kritérií věrohodnosti (17). Výsledek metaanalýzy bývá reprezentován numerickými údaji a přehledně znázorněn graficky.

Praxe, která se řídí principy EBM, by tedy měla v maximální možné míře využívat výsledky klinického výzkumu, tj. závěry klinických studií a jejich syntézy, a snažit se o jejich integraci s vlastní zkušeností lékaře a postojí pacienta. EBM představuje nejen nutnost změny uvažování, pracovních postupů a návyků, ale také vznik nových informačních zdrojů (5), které rychlou a přehlednou formou zpřístupňují aktuální klinicky relevantní poznatky.

V následujícím přehledu uvádíme jednotlivé zdroje biomedicínských informací, které jsou nutné k provozování „praxe založené na důkazech“. Zaměřujeme se především na elektronické zdroje, a to především na ty, které jsou přístupné prostřednictvím sítě internet. Některé z nich jsou distribuovány také na CD-ROM, eventuálně existují i v tištěné podobě. Internetové adresy (URL) jsou uvedeny v tabulce 3. Domníváme se, že pro rozhodování o výběru konkrétního zdroje je důležitá nejenom znalost jeho obsahu, ale také náklady, které jsou s jeho používáním spojeny. Z tohoto důvodu je vždy v rámci charakteristiky zdroje uváděna i jeho cena.

Po seznámení s možnostmi, které popisované zdroje nabízejí, se zmíníme o algoritmu jejich použití.

EBM informační zdroje

Většina „důkazního materiálu“ je rozptýlena v odborných časopisech, což ztěžuje jejich využití. K odstranění tohoto nedostatku vznikly nové informační zdroje, kterým je dáván přívlastek EBM. U informací zde prezentovaných musí být uvedena kritéria výběru prací, ze kterých tvrzení vychází, a síla důkazu, který představují. Vše musí být prezentováno stručně a jasně. Obsah je průběžně upravován tak, aby co možná nejlépe odpovídal poslednímu vývoji vědeckého poznání. Jsou zveřejňovány nové poznatky a stávající jsou revidovány a modifikovány. Informace jsou zde „předzpracovány“ a v instantní podobě připravené k použití. Významně se tak usnadňuje práce klinických pracovníků (5).

EBM zdroje mají různou formu. Setkáváme se s databáze-
mi systematických přehledů, komentovanými výběry z primárních publikací a s knihami a kompendii sestavenými podle EBM principů.

Nejvýznamnějším reprezentantem EBM přístupu je mezinárodní sdružení **Cochrane Collaboration (CC)** (16). Jedná se o celosvětovou vědecko-lékařskou síť, založenou v roce 1992, jejíž cílem je pomáhat při rozhodování lékařů tvorbou systematických přehledů týkajících se efektivity a bezpečnosti terapeutických zásahů. Důležitou náplní činnosti této organizace je také průběžné udržování těchto přehledů a podpora jejich dostupnosti. V současné době má více než 6000 členů z 19 zemí, sdružených do 50 tematicky zaměřených pracovních skupin (např. respirační infekce, HIV, ORL problematika, neonatologie).

Hlavním produktem CC je *Cochrane knihovna* (Cochrane Library - CL, CLIB), jejíž součástí je několik databází. Nejdůležitější z nich je *Databáze systematických přehledů* (The Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR), kde jsou shromažďovány všechny aktuální systematické přehledy vytvořené touto organizací, příp. protokoly dosud rozpracovaných přehledů. V průběhu činnosti Cochrane Collaboration byla podrobně vypracována metodika zpracování těchto přehledů. Nejdříve je v rámci pracovní skupiny definováno téma, které dosud nebylo systematicky zhodnoceno. Následně je připraven projekt, neboli protokol, podle něhož se bude při zpracování postupovat. Zdrojem informací pro sestavení přehledu jsou klinické studie (především randomizované studie), splňující přísná kritéria kvality. Studie jsou vyhledávány v bibliografických databázích, v Cochrane registru kontrolovaných studií a v jednotlivých tištěných zdrojích, event. jsou zařazeny i dosud nepublikované práce. Výsledky studií jsou pomocí metaanalýzy statisticky zpracovány. Sumární výsledek je komentován a je připojeno doporučení týkající se klinické praxe.

Z britského centra na Univerzitě v Yorku, zabývajícího se efektivitou lékařské péče, je do Cochrane knihovny přejímána *Databáze abstraktů přehledů účinnosti* (The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness - DARE), která obsahuje strukturované souhrny již existujících a jinými subjekty vytvořených přehledů. K získání přehledů, které musí splňovat přísná kritéria kvality, je prohledáváno 67 renomovaných časopisů a 8 databází. Práce jsou kriticky hodnoceny, je posuzována metodologie zpracování přehledu. Obsah přehledu je shrnut ve formě strukturovaného abstraktu, který je téměř totožný se strukturou abstraktu v CDSR.

Důležitou součástí knihovny je *Registr kontrolovaných studií* (The Cochrane Controlled Trials Register - CCTR), který vytváří základní materiál pro sestavování systematických přehledů, a *Metodologická databáze* (Cochrane Methodology Register - CMR, dříve Cochrane Review Methodology Database), což je bibliografická databáze článků o vědeckých metodách práce doplněná abstrakty.

Aktualizace knihovny je čtvrtletní, distribuce je na CD-ROM. Pouze databáze DARE a abstrakta CDSR jsou přístupny také prostřednictvím sítě internet, a to zdarma. Poplatek za roční používání kompletní Cochrane knihovny je v případě soukromé osoby 225,- Euro, pro instituci 455,- Euro na jednu pracovní stanicí.

Pro pediatra je důležité vědět o existenci iniciativy v rámci CC zaměřené na problematiku dětského věku (Child Health Field), na jejichž webových stránkách lze nalézt abstrakta

systematických přehledů dotýkajících se dětského věku (v srpnu 2002 jich bylo 281). Tato iniciativa se nezabývá zpracováváním systematických přehledů, pouze monitoruje výzkum v oblasti pediatrie a upozorňuje na problematiku, která by měla být systematicky zpracována.

EBM sekundární zdroje

Označení sekundární v tomto případě znamená, že v níže uvedených zdrojích je publikován výběr z primárních publikací, které musí projít dvojitým filtrem. Je posuzována: a) kvalita sestavení a zpracování studie, b) důležitost (relevance) pro klinickou praxi. Jejich obsah je podobný jako v databázi DARE zestručněn, zpracován formou strukturovaného souhrnu, je připojeno kritické hodnocení práce, posouzení její metodologie, komentována důležitost pro klinickou praxi a uvedeny příklady praktického použití prezentovaných výsledků.

Evidence Based Medicine Journal, britský časopis vydávaný od roku 1991 BMJ Publishing Group, a jeho zámožský protějšek *ACP Journal Club*, produkt Americké společnosti pro interní medicínu (ACP-ASIM), uveřejňují 6krát ročně v každém čísle 24 vybraných studií z primárních publikací. Prohledáváno je 130 klinicky zaměřených časopisů. Studie jsou okomentovány, je zhodnocena jejich kvalita a přínos pro klinickou praxi. Součástí publikace jsou také originální úvodníky a recenze medicínských informačních zdrojů a příklady praktického použití EBM. Tyto časopisy lze nalézt samostatně na jejich webových stránkách, nebo společně jako speciální produkt firmy Ovid - Best Evidence. Roční cena jednotlivých časopisů je pro lékaře 126,- Euro (tištěná i on-line verze), v případě omezení jen na on-line přístup je cena 70,- Euro. Instituce zaplatí 216,- Euro za tištěnou verzi, cena on-line přístupu se liší podle velikosti instituce.

Databáze *Evidence Based Medicine Reviews (EBMR)*, vytvořená Ovid Technologies, Ltd., umožňuje přístup ke 3 nejdůležitějším EBM zdrojům - CDSR, DARE, Best Evidence (tj. EBM Journal a ACP Journal Club). Jednotné rozhraní umožňuje pracovat najednou se všemi třemi zdroji. Distribuuje se na CD-ROM, možný je přístup i přes internet. Aktualizace je průběžná (podle jednotlivých databází). Cena závisí na dohodě s místním distributorem. V současné době je díky nákupu multilicence Institutem klinické a experimentální medicíny (IKEM) umožněn vybraným zdravotnickým zařízením konsorciální přístup do této i dalších databází firmy Ovid. Databáze je dostupná na webové adrese Vědecké lékařské knihovny IKEM.

Dalším EBM zdrojem je časopis *Bandolier*, který je vydáván Univerzitou v Oxfordu a je určen především pro praktické lékaře. I pediatr zde však může najít cenné informace. Ve zkrácené a přehledné formě jsou zde publikovány již existující systematické přehledy s doplňujícím komentářem. V rámci některých témat byly vytvořeny původní systematické přehledy. Aktualizace je měsíční, výhodou je přístup zdarma.

Dále existuje databáze komentovaných přehledů zaměřená na praktické lékaře a propojená s časopisem *Journal of Family Practice* s názvem *InfoPOEMS* (Patient Oriented Evidence that Matters). Struktura článků a metodologie zpracování je podobná ACP Journal Clubu. Zabývá se problémy denní praxe, témata jsou zpracována přehledným a srozumitelným

způsobem, měsíčně je publikováno 25 - 40 přehledů (o délce 200 - 300 slov). Prohledáváno je více než 100 biomedicínských časopisů. Součástí služby je program InfoRetriever, určený k vyhledávání v POEM databázi a v dalších 6 EBM zdrojích. Uživatel si může aktivovat pravidelné (denní nebo měsíční) zaslání souhrnů publikovaných informací prostřednictvím e-mailu (DailyPOEMs). Aktualizace je měsíční. Roční cena je 249,- USD (jednotlivec), cena pro instituce je závislá na její velikosti, zdarma existuje možnost vyzkoušení na 30 dní.

Sekundárních EBM zdrojů zaměřených na pediatrii je ve srovnání s interními obory pro dospělé poměrně malé množství. Jediným samostatným časopisem, kde se objevují vybrané kvalitní studie doplněné komentářem, je publikace Americké pediatrické asociace *AAP Grand Rounds*. Výběr je zaměřen na novinky v pediatrickém výzkumu, sledováno je 75 renomovaných časopisů. Časopis vychází měsíčně a jeho roční cena je pro jednotlivce 129,- USD (on-line + tištěná verze), 79,- USD (jen on-line verze), cena pro instituce je opět závislá na její velikosti.

On-line *Evidence-Based Medicine Journal Club*, který je součástí webové prezentace časopisu *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, je dalším místem, kde se pediatr může setkat s EBM přístupem hodnocení primárních publikací. Kritické hodnocení zaměřené na metodologii sestavení studie a na relevanci výsledků je publikováno ve stejnou chvíli jako původní článek v tomto časopise. Hlavním cílem autorů je především prostřednictvím publikovaných strukturovaných abstrakt předvést EBM postup zpracování informací a naučit tak lékaře samostatně publikace hodnotit. Dále předpokládají, že se tento journal club stane stimulem pro vedení EBM seminářů a pomůckou usnadňující orientaci lékařů v EBM terminologii a ve zdrojích přístupných prostřednictvím internetu. Cena: 249,- Euro, jen on-line verze za 160,- Euro.

Nepravidelně uveřejňuje komentované články také časopis *The Journal of Pediatrics* v části *Current Literature and Clinical Issues*. Cena tištěné i on-line verze je 230,- USD, pro instituci 464,- USD.

Knihy a kompendia sestavené podle metodologie EBM

Ideálním zdrojem informací pro klinicky činného pediatra by bylo pediatrické kompendium, které na jednom místě v přehledných schématech zpřístupňuje nejlepší aktuální léčebné postupy, které vycházejí z nejnovějších vědeckých poznatků.

V současnosti existuje pouze jedna on-line přístupná publikace zaměřená na pediatrii, která se blíží tomuto ideálu, kniha *Evidence Based Pediatrics and Child Health* (18). Obsah je rozdělen do 40 kapitol. Kromě obecných instrukcí, týkajících se práce s informačními zdroji, jsou zde diskutovány nejčastěji diagnózy dětského věku. Informace jsou průběžně aktualizovány, novinky jsou publikovány ve zvláštním, zřetelně označeném oddíle. Cena: 99,- USD.

Pouze v tištěné podobě, která se negativně promítá do omezených možností aktualizace, je k dispozici publikace *Evidence-Based Pediatrics* (10). Je zaměřena na praxi praktického pediatra. Členění textu je tradiční, jsou zde však navíc

uváděny důkazy, na kterých jsou prezentované informace založeny. Cena: 90,- USD.

Náročným požadavkům, které jsou výše vyjmenovány a které jsou kladeny na EBM zdroj, odpovídá kompendium *Clinical Evidence* vytvořené britským nakladatelstvím BMJ Publishing Group. Formou strukturovaného článku jsou zde zpracovány terapeutické postupy u nemocí, se kterými se lékař běžně setkává v ambulantním zařízení primární péče. Témata jsou vybírána na základě statistických údajů o morbiditě a mortalitě. Obsah je rozdělen do 21 kapitol podle specializací. Veškerý publikovaný materiál prochází několikastupňovým recenzním řízením, samozřejmostí je uvádění odkazů na zdrojové práce s poznámkou týkající se síly důkazu. Nevýhodou je opět poměrně malé zastoupení pediatrické problematiky. Aktualizace on-line verze je měsíční, distribuce na CD nosičích a prostřednictvím internetu. Cena: 110,- USD, část je možné vyzkoušet zdarma.

Doporučené postupy

Významnou pomůckou při léčbě jsou doporučené postupy (guidelines). Jsou to strukturované dokumenty usnadňující rozhodování lékařů, případně pacientů v určitých klinických situacích.

Základními požadavky při jejich vytváření jsou přehlednost, stručnost a srozumitelnost. Měla by být dostupná i verze určená pacientům. Především by však doporučené postupy měly vycházet z prokázaných faktů a měla by být označena kategorie důkazu, která reprezentuje váhu daného doporučení (13).

Tab. 2. Kategorie klinických doporučení (17, 22).

Kategorie klinických doporučení	
A (I.)	kontrolované randomizované studie
B (II., III.)	jiný typ klinické studie
C (IV.)	kazuistiky
D (V.)	expertní výrok

Na internetu jsou speciálně pro nemocniční i praktické pediatry k dispozici doporučené postupy Americké pediatrické společnosti. Obsáhlý katalog doporučených postupů této organizace je možno získat v tištěné podobě (2) nebo na CD nosiči za 60,- USD (3). National Guidelines Clearinghouse (NGC) a Kalifornská univerzita v San Franciscu nabízejí v rámci více oborů i pediatrická témata. Velice cenným zdrojem informací, především pro pacienty, je stránka Americké národní lékařské knihovny MedlinePlus.

Další cenné informační zdroje

Mimo zdroje, které jednoznačně deklarují používání EBM metodiky při zpracování dat, existuje celá řada dalších, velice důležitých a prakticky prospěšných produktů.

Na prvním místě jmenujme *E-medicine*, nejrozsáhlejší elektronickou lékařskou knihu, která je v současnosti dostupná na internetu. Formou přehledně strukturovaných článků obsahujících informace o etiologii, diagnostice i léčbě je po-

pisováno více než 7000 nozologických jednotek, rozdělených do 62 specializací. Text je doplněn bohatou obrazovou dokumentací (přibližně 30 000 obrázků a fotografií). Na rozdíl od některých výše uvedených zdrojů zde pediatr nalezne velmi mnoho relevantního materiálu. Na tvorbě se podílí více než 10 000 lékařů, veškerý materiál prochází čtyřstupňovým recenzním řízením. Nejedná se o typický EBM zdroj, jelikož zde nejsou jasně uvedena kritéria výběru primárních publikací ani síla důkazu, na nichž jsou informace a doporučení založeny. Každý článek je však doplněn rozsáhlou bibliografií s možností přímého propojení s databází Medline. Existuje pouze on-line verze. Aktualizace je průběžná. Zásadní předností, která kromě kvality předkládaných informací činí tento zdroj nadmíru zajímavý a hodný pozornosti lékařů, je to, že větší část této služby je přístupná zdarma, vyžadována je pouze registrace. Zaplacení ročního poplatku 20,- USD je vyžadováno pouze k úplnému zobrazení obrazového materiálu.

Dalším pozoruhodným informačním produktem je kompendium *UpToDate*, které je zaměřeno především na interní medicínu. Další oblasti a specializace (např. dermatologie, onkologie, neurologie a mezi nimi i pediatrie) jsou průběžně doplňovány. Obsah je uspořádán podle témat i oborů. Je možné fulltextové vyhledávání. Na tvorbě spolupracuje 2900 klinických expertů (především z USA). Stejně jako v případě E-medicine není uváděna síla důkazního materiálu, ani kritéria výběru studií, články jsou však doplněny bohatou bibliografií, která je opět hypertextově propojena s databází Medline. Aktualizace CD-ROM je čtvrtletní, on-line verze je obnovována průběžně. Cena: pro studenty 195,- USD, pro lékaře 495,- USD, v případě pracovních stanic 1495,- USD.

V našem výčtu by neměla chybět renomovaná americká služba, vytvořená nakladatelstvím Elsevier Science, *MD Consult*, kterou využívá více než 250 000 uživatelů a je na ni napojeno přibližně 90 % lékařských fakult v USA. Jedná se o soubor zdravotnických on-line informačních zdrojů. Využít lze recenzované zdroje od 50 nakladatelů, lékařských společností a vládních institucí. K dispozici je více než 40 on-line učebnic, 50 amerických lékařských časopisů, přes 1000 doporučených postupů, aktuální informace o léčbě na americkém trhu, výběr ze zdravotnické literatury odborné i určené laikům. Výhodou je simultánní vyhledávání ve všech zdrojích najednou. Není jednotnou publikací. Jen část, a to služba PDxMD, je plně zaměřena na EBM. Cena je 220,- USD, k vyzkoušení je 10 dní zdarma. Cena PDxMD: 349,- USD, zde je možno využít až 30 dní zdarma k vyzkoušení.

Primární publikace

Při vyhledávání informací se můžeme ocitnout v situaci, kdy se nám nepodaří v předzpracovaných zdrojích nalézt požadované údaje a musíme se obrátit na primární, časopisecké zdroje. Nezbytnou pomůckou jsou v tomto procesu bibliografické databáze.

Nejrozsáhlejší bibliografickou databází v oblasti biomedicíny je databáze *Medline*, spravovaná Národní lékařskou knihovnou USA. Obsahuje 11 milionů citací, 86 % záznamů se týká anglicky psaných článků, 76 % záznamů je doplněno abstraktem. Sledováno je přibližně 4600 světových biomedicínských časopisů, nejstarší záznamy jsou zde z roku 1966. K dispozici je velice sofistikované vyhledávání, ke kterému

lze využít slovník lékařských termínů, tzv. MeSH browser (překladový slovník z češtiny do angličtiny lze nalézt na webové stránce Národní lékařské knihovny v Praze), eventuelně fulltextové vyhledávání v názvech článků nebo v textu abstrakt. Samozřejmě je možnost kombinovat vyhledávací termíny a omezovat vyhledávání podle věku pacientů či typu publikace. Nově je zavedeno vyhledávání s použitím klinických filtrů, tzv. Clinical Queries, s jejichž pomocí lze cílit vyhledávání na články zabývající se etiologií, diagnostikou nebo léčbou a prognózou onemocnění. Služba PubMed, která je nejpoužívanějším přístupem do této databáze, má na svých stránkách velice podrobný on-line vyhledávací manuál. Další návod k práci s databází Medline publikovala Greenhalgh (11) a využít lze i pokyny vystavených na serveru Vědecké lékařské knihovny IKEM. Aktualizace je týdně, používání zdarma.

Na druhém místě co do rozsahu je bibliografická databáze, vytvořená společností Elsevier Science B. V. se sídlem v Holandsku s názvem *Embase*. Zaměřuje se především na farmakologii a klade větší důraz na evropské zdroje. Obsahuje více než 9 milionů záznamů od roku 1974, ročně je přidáno cca 450 000 záznamů, kolem 80 % záznamů obsahuje abstrakt. Čerpáno je z více než 4000 biomedicínských časopisů. Překryv obsahu databáze Medline a Embase je pouze v 30 %! Vyplácí se tedy hledání v obou zdrojích (8). Aktualizace je prováděna každý týden. Distribuce je pomocí CD nosičů a prostřednictvím internetu. Cena závisí na rozsahu požadovaného přístupu a je předmětem jednání. Lékaři v České republice ji mohou využívat prostřednictvím lékařských knihoven. Pracovníci a studenti Univerzity Karlovy mají nyní k dispozici i internetový přístup prostřednictvím univerzitního serveru Brána k informacím.

Bibliografická databáze mapující situaci v naší lékařské literatuře se nazývá *Bibliographia medica čechoslovaca* (BMČ). Zpracovává české a slovenské časopisy (od roku 2001 pak pouze česko-slovenské časopisy vydávané Nakladatelským a tiskovým střediskem České lékařské společnosti JEP), knihy, sborníky, recenze českých knih z oblasti medicíny. Databáze též zachycuje bohemika a slovacika (práce českých a slovenských autorů publikované v zahraničních časopisech). Nejstarší záznamy jsou z roku 1947, elektronicky přístupné jsou jen odkazy na publikace vydané po roce 1977. On-line verze zdarma přístupná z webové stránky Národní lékařské knihovny však obsahuje jen záznamy zpracované od roku 1999. Vyhledávání je možné pomocí klíčových slov, deskriptorů MeSH, nepublikovaných deskriptorů, tzv. tagů (např. ženy, děti), dále podle autorů, názvu dokumentu, názvu časopisů, obchodního jména léku atd. Neobsahuje abstrakt. Aktualizace databáze je měsíční.

Časopisy dostupné on-line

Některé bibliografické databáze umožňují přímý přístup do plného textu vybraných časopisů. Jedná se však jen o malou část excerpovaných publikací a většinou celé znění článku tímto způsobem nezískáme. Na internetu existuje několik služeb, které umožňují přístup do plných textů biomedicínských časopisů. Většinou se jedná o zpoplatněný přístup. Některé časopisy zdarma zpřístupňují pouze část obsahu, případně starší čísla.

Pro lékaře praktikujícího v České republice je nejdůležitější služba *Ultra* WEB*, kterou mohou využívat registrovaní čtenáři Národní lékařské knihovny. Po připojení na stránku knihovny a zadání požadovaného hesla získá uživatel přístup k plnému textu desítky vědeckých časopisů. Je třeba vyzkoušet, která z nabízených databází (EIFL Direct - EBSCO, ProQuest, Wiley Interscience, Science Direct, M/E/O/S, Springer-Link) obsahuje požadovaný titul. Stejná možnost existuje i pro akademické pracovníky na již výše zmiňované stránce Brána k informacím Univerzity Karlovy.

Další cestou k získání článku v elektronické podobě je prohledání databáze Core Biomedical Collection firmy Ovid, přes Ovid Web Gateway Vědecké lékařské knihovny IKEM.

Ze zahraničních služeb jmenujme alespoň ty nejvýznamnější. Volně dostupné časopisy lze nalézt např. na stránce *Freemedicaljournals*. Z dalších jsou to *HighWirePress*, *BioMedCentral*, *Medscape*, *London LinkS*, *Doctor's guide* a služba *ISIPUB*, kde jsou odkazy na časopisy, které existují pouze v elektronické verzi.

Velké množství českých lékařských časopisů nalezneme na stránce Nakladatelského a tiskového střediska České lékařské společnosti J. E. Purkyně, kde je pro pediatrickou praxi nejdůležitější časopis Česko-slovenská pediatrie, která přfstupňuje na svých stránkách obsah a abstrakta jednotlivých článků. Dalším českým časopisem zabývajícím se problematikou dětského věku je *Pediatrie pro praxi nakladatelství Solen*, jehož předností je možnost stažení plného znění článků zdarma.

Časopisy s nejlepšími důkazy pro klinickou praxi pediatra

Které zahraniční časopisy by měl lékař sledovat? Kterým vybraným periodikům by měl věnovat pozornost, uvážíme-li minimum času, které má k dispozici? Odpověď zní, že by se mělo jednat o časopisy, které jsou klinicky zaměřeny a které předkládají nejlepší důkazy. Na základě studie, kterou provedli Birken a spol. (6) analýzou zdrojových článků, z nichž vycházeli autoři při sestavování systematických přehledů v rámci Cochrane Collaboration a týmy vytvářející doporučené postupy při americké a kanadské pediatrické společnosti, lze jmenovat několik nejdůležitějších publikací. Mezi nejcitovanější časopisy patří: *Pediatrics*, *British Medical Journal (BMJ)*, *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *Journal of Pediatrics*, *Archives of Diseases in Childhood*, *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *Pediatric Infectious Diseases*, *Journal of Infectious Diseases*. Přístup k časopisům je možný prostřednictvím vlastních webových stránek jednotlivých titulů, které jsou uvedeny v tabulce 3, nebo přes lékařské knihovny.

Vyhledávací strategie

Umění efektivního vyhledávání informací je základní podmínkou pro uplatňování EBM v praxi. Z uvedeného je zřejmé, že nabídka informačních zdrojů je široká a zásadní otázkou je jejich optimální výběr. Volba informačního zdroje se řídí

podle typu problému, který se v praxi objevil, a časovými možnostmi klinika.

Na jedné straně existují specifické, úzké dotazy týkající se rozhodování o typu léčby, kdy lékař dobře zná danou problematiku, ale váhá mezi dvěma druhy terapie u jasně definované skupiny pacientů, např. antibiotika versus symptomatická terapie u akutní otitidy u dětí. Nebo si není jist spolehlivostí diagnostického testu, eventuálně výpovědní hodnotou určitých prognostických znaků na vývoj choroby. K zodpovězení takové otázky se hodí systematické přehledy klinických studií. Na prvním místě stojí CDSR, která se zaměřuje na porovnávání účinku různých léčebných přístupů a poskytuje informace o jejich efektivitě. Dále je pro zodpovězení úzce zaměřených dotazů možno použít různé sekundární EBM zdroje, v nichž jsou ve stručné formě zpřístupňována data z klinických studií týkajících se nejen terapie, ale také diagnostiky a prognózy.

Druhou skupinou dotazů jsou otázky obecnějšího charakteru, které se týkají širšího okruhu problémů, jejichž řešení není vhodné hledat pomocí meta-analýzy nebo systematického přehledu. Příkladem je výčet všech terapeutických možností, které existují u daného onemocnění, nebo výskyt komplikací u určitého onemocnění. Odpovědi hledáme v komplexních zdrojích - kompendiích a elektronických i tištěných knihách.

Pokud je hledání v uvedených zdrojích neúspěšné, přichází na řadu použití bibliografických databází. Ty lze využít pro oba typy dotazů. Problémem však zůstává obsáhlost těchto zdrojů, která ztěžuje orientaci v nalezeném materiálu. Nejdříve pátráme po přehledových článcích (systematických přehledech, meta-analýzách), které mohly uniknout zpracování v EBM zdrojích. Neexistují-li, snažíme se zjistit, zda byl vůbec na dané téma proveden klinický výzkum (randomizované kontrolované studie, studie bez randomizace, kohortové či retrospektivní studie), eventuálně zda byla alespoň publikována kazuistika týkající se předmětu našeho zájmu.

Velmi účinným nástrojem vyhledávání jsou on-line pracující paralelní vyhledávače, tzv. metavyhledávače, které byly speciálně zkonstruovány k prohledávání nejkvalitnějších zdrojů lékařských informací na internetu.

Prvním z nich je zdarma přístupný americký metavyhledávač *SumSearch* vytvořený na texaské univerzitě v San Antoniu. Po zadání otázky uživatelem je dotaz odeslán do několika vyhledávacích služeb najednou. Největší váhu mají informace získané z Národní lékařské knihovny USA (NLM), databáze DARE a Amerického národního registru doporučených postupů (NCG). Výhodou je, že dotaz je před odesláním upraven tak, jak to jednotlivé vyhledávací stroje vyžadují a uživatel nemusí znát přesnou syntaxi dané služby. Dotaz je podle potřeby automaticky opakován a upravován. Pokud je nalezeno málo odkazů, je hledání opakováno s menší specificitou, event. jsou zapojeny další vyhledávací stroje, a naopak, pokud je získáno příliš velké množství materiálu, je další hledání postupně zužováno. Je možné využívat předem definované filtry (např. zaměření na terapii, diagnostiku a prognózu). Pro pediatra je důležité, že zde existuje možnost omezit hledání na práce týkající se dětského věku.

Výsledkem hledání je seznam odkazů, ve kterém jsou na prvních místech uvedeny zdroje pojednávající o daném problému obecněji (elektronické učebnice a přehledové články např. *E-medicine* a doporučené postupy z NGS - National Guidelines Clearinghouse), dále následují odkazy zabývající se užším okruhem problémů v dané oblasti (např. odkazy na

Tab. 3. Seznam informačních zdrojů na internetu (1, 4, 6, 8, 9, 14, 15).

EBM knihy pro pediatrii	
Evidence Based Pediatrics and Child Health:	http://www.evidbasedpediatrics.com
EBM metavyhledávače	
TRIP:	http://www.tripdatabase.com
SumSearch:	http://sumsearch.uthscsa.edu
EBM zdroje	
The Cochrane Collaboration:	http://www.cochrane.de
Child Health Field:	http://www.cochranechildhealth.org
The Cochrane Library:	http://www.update-software.com/cochrane
Abstrakta CDSR:	http://www.update-software.com/cochrane/abstract.htm
Child Health Related Reviews:	http://www.cochranechildhealth.org/frame_review.htm
DARE:	http://agatha.york.ac.uk/darehp.htm
ACP Journal Club:	http://www.acpjournals.org/shared/journals_reviewed.htm
EBM Journal:	http://ebm.bmjournals.com
Evidence Based Medicine Reviews (EBMR):	http://www.ovid.com/products/clinical/ebmr.cfm http://ovid.medicon.cz
Bandolier:	http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier
AAP Grand Rounds:	http://aapgrandrounds.aapjournals.org
Evidence-Based Medicine Journal Club (Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine):	http://archpedi.ama-assn.org/issues/current/toc.html
Current Literature and Clinical Issues (The Journal of Pediatrics):	http://www2.us.elsevierhealth.com/scripts/om.dll?serve?action=searchDB&searchDBfor=home&id=pd
Kompendia	
Clinical Evidence:	http://www.evidence.org
UpToDate:	http://www.uptodate.com
E-medicine:	http://www.emedicine.com
E-medicine - pediatrický obsah:	http://www.emedicine.com/ped/index.shtml
MD Consult:	http://www.mdconsult.com
InfoPOEMS:	http://www.infopeoms.com
Doporučené postupy	
American Academy of Pediatrics:	http://www.aap.org/policy/paramtoc.html
National Guidelines Clearinghouse:	http://www.guidelines.gov
University of California:	http://medicine.ucsf.edu/resources/guidelines/guide15.html
Medline Plus:	http://medlineplus.nlm.nih.gov
Bibliografické databáze	
Medline (prostřednictvím Pubmed):	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
Embase:	http://www.embase.com , http://bi.cuni.cz/med.php
Embase (Brána k inf. UK):	http://bi.cuni.cz/med.php
BMČ:	http://www.nlk.anet.cz
Časopisy dostupné on-line	
Národní lékařská knihovna ČR (NLK):	http://www.nlk.anet.cz/czech/obecne/onlinetest.htm
Ultra*WEB (NLK):	http://www.nlk.anet.cz/ultraweb
Ovid Web Gateway (IKEM):	http://www.ovid.medicon.cz
Databáze Proquest 5000, EBSCO, Link Springer přístupné prostřednictvím Brány k informacím Univerzity Karlovy:	http://bi.cuni.cz/med.php
Freemedicaljournals:	http://www.freemedicaljournals.com
HighWire Press:	http://highwire.stanford.edu/lists/freeart.dtl
On-line časopisy přístupné prostřednictvím lékařských fakult Univerzity Karlovy:	
1. lékařská fakulta UK:	http://uvi.lf1.cuni.cz/cz/katalog/casopisy/elcasop.htm
2. lékařská fakulta UK:	http://www.lf2.cuni.cz/Ustavy/uvi/casopisy/on-line.html
3. lékařská fakulta UK:	http://wsvi.lf3.cuni.cz/casopisy_uvod.html
Plzeňská lékařská fakulta UK:	http://www.lfp.cuni.cz/internal/knihovna/caso_lf.html

Tab. 3. Seznam informačních zdrojů na internetu (1, 4, 6, 8, 9, 14, 15) (pokračování).

BioMedCentral:	http://www.biomedcentral.com
Medscape:	http://www.medscape.com/pages/public/publications
ISIPUB (eJournals):	http://www.ispub.com
London LInKS:	http://www.londonlinks.ac.uk/connect/journals.htm
Doctor's guide:	http://www.pslgroup.com/dg/medjournals.htm
Časopisy České lékařské společnosti J. E. Purkyně:	http://www.clsjep.cz/nts/casopisy.asp
Česko-slovenská pediatrie:	http://www.clsjep.cz/nts/casop/pediatrie/pediatrie.asp
Pediatrie pro praxi:	http://www.solen.cz
Časopisy, které obsahují nejlepší důkazy pro pediatrickou praxi	
Pediatrics:	http://www.pediatrics.org
British Medical Journal (BMJ):	http://bmj.com
Journal of the American Medical Association (JAMA):	http://jama.ama-assn.org
Journal of Pediatrics:	http://www2.us.elsevierhealth.com/scripts/om.dll?serve?action=searchDB&searchDBfor=home&id=pd
Archives of Diseases in Childhood:	http://adc.bmjournals.com
New England Journal of Medicine:	http://content.nejm.org
The Lancet:	http://www.thelancet.com
Pediatric Infectious Diseases:	http://www.pidj.com
Journal of Infectious Diseases:	http://www.journals.uchicago.edu/JID/home.html

Tab. 4. Informace o EBM na internetu (1, 4, 8, 9, 14, 15).

Knihy o EBM	
Sackett et al.: Evidence-based Medicine: How to Teach and Practice EBM	http://hiru.mcmaster.ca/ebm.htm
www stránka s doplňkovým materiálem ke knize	http://www.cebm.utoronto.ca
Greenhalgh T.: How to Read a Paper (+ ostatní články o EBM)	http://www.shef.ac.uk/~scharr/it/meeting/library.html
User's Guides to the Medical Literature:	http://www.cche.net/usersguides/main.asp
Komplexní www o EBM	
Netting the Evidence (odkazy na zdroje o EBM):	http://www.shef.ac.uk/~scharr/it/netting
McMaster University Health Information research Unit, Kanada:	http://hiru.mcmaster.ca
Oxford Centre for Evidence-based Medicine, UK:	http://minerva.minervation.com/cebm
GIMBE - Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze, Itálie:	http://www.gimbe.org/Home.htm
Center for Health Evidence, Alberta, Kanada:	http://www.cche.net/che/home.asp
Center for EBM, Toronto, Kanada:	http://www.cebm.utoronto.ca
WWW o EBM v pediatrii	
Evidence-based Pediatrics Web:	http://www.med.umich.edu/pediatrics/ebm
Pediatrics Critical Care Journal Club:	http://pedscm.wustl.edu/EBJournal_Club.html
Pediatría basada en la evidencia:	http://www.infodoctor.org/pbe

systematické přehledy z CDSR). Chce-li si lékař přečíst o nemoci, se kterou se setkává minimálně a jeho znalosti jsou povrchní, zaměř se na první část seznamu odkazů - kupř. chce-li se dozvědět obecně o léčbě sepse u dětí. Hledá-li však konkrétnější odpověď, např. zda snižuje podávání kortikoidů mortalitu u pacientů v septickém šoku, zaměř se na druhou část seznamu.

Poněkud odlišně pracuje metavyhledávač *TRIP* (Turning Research Into Practice). Jedná se o britskou službu, která je funkční od roku 1997, prohledává 75 on-line časopisů a databází. Zahrnutý jsou EBM zdroje (např. CDSR, DARE, EBM Journal), dále kvalitní renomované časopisy s vyšším impakt faktorem (např. British Medical Journal), bibliografické databáze (např. Medline) a další kvalitní internetové zdroje.

Při automatickém vyhledávání je do databáze zaznamenán název článku, internetová adresa a datum publikování. Zařazeny jsou jen odkazy, u nichž existuje on-line přístupný plný text článku. Na konci roku 2002 bylo v databázi přibližně 40 000 odkazů. Aktualizace je měsíční.

Po zadání dotazu je prohledána tato automaticky vygenerovaná databáze a výsledkem jsou odkazy rozdělené do 5 kategorií: a) evidence-based, b) databáze otázek odpovědí - query-answering machines (7), c) články z vysoce kvalitních časopisů - peer-review material, d) doporučené postupy - guidelines, e) elektronické učebnice, obrazový materiál. Součástí konečného výčtu odkazů je také hypertextové spojení na klinicky zaměřené vyhledávání v Pubmedu (clinical queries).

Hlavní výhodou je opět získání přehledu o existenci kvalitních publikací na dané téma. Nevýhodou je, že přístup k fulltextům je stejně jako v případě služby SumSearch omezen podle podmínek jejich tvůrců; některé jsou přístupné zdarma (např. DARE, Bandolier), někde je zdarma jen přístup k souhrnu (např. CDSR), eventuálně se bez zaplacení poplatku zobrazí jen titulek dokumentu (EBM Journal). Vlastní vyhledávání pomocí TRIP je zdarma.

Zájemcům o hlubší poznání problematiky EBM můžeme doporučit „bibli“ EBM od Sacketta et al. (21), eventuálně přehledně zpracované „Manuály práce s odbornou literaturou“ (20). Zajímavá a velice čtivě napsaná je kniha Greenhalghové (12), jejíž český překlad je připravován v nakladatelství Grada pod názvem „Jak pracovat s vědeckou publikací“. Také v síti internet existuje množství hodnotných stránek zabývajících se EBM obecně i v rámci pediatrie (viz tab. 4).

Závěr

EBM se nepochybně v budoucnu stane součástí lékařských rozhodovacích procesů i v České republice. Je třeba, aby se pediatři naučili vnímat a hodnotit kvalitu různých informačních zdrojů a uměli s těmito informacemi prakticky zacházet. Doufáme, že k tomu předkládaný přehled přispěje.

Literatura

1. Netting the Evidence - A SchARR Introduction to Evidence Based Practice on the Internet [online] (cit. 2002-12-12). Dostupný na: <<http://www.shef.ac.uk/~scharr/itr/def.html>>.
2. Practice Parameters from the American Academy of Pediatrics: A Compilation of Evidence-Based Guidelines for Pediatric Practice. American Academy of Pediatrics 1999. 396 s.

3. Pediatric Clinical Practice Guidelines & Policies: A Compendium of Evidence-Based Research for Pediatric Practice. American Academy of Pediatrics 2002. 664 s.
4. **Badenoch, D., Heneghan, C.:** Evidence-based Medicine Toolkit. London, BMJ Books 2002. 64 s.
5. **Baková, A.:** Národní lékařská knihovna se představuje. Informační zdroje pro Evidence Based Medicine. Prakt. Lék., 81, 2001, č. 8, s. 604.
6. **Birken, C. S., Parkin, P. C.:** In which journals will pediatricians find the best evidence for clinical practice? Pediatrics, 103, 1999, č. 5 Pt 1, s. 941-947.
7. **Brassey, J.:** ATTRACT [online], 2002, (cit. 2002-01-12). Dostupný na: <<http://www.attract.wales.nhs.uk/>>.
8. **Bunuel Alvarez, J. C.:** Evidence-based medicine: a new way of practicing pediatrics. An. Esp. Pediatr., 55, 2001, č. 5, s. 440-452.
9. **Donald, A.:** Evidence-Based Medicine: Key Concepts [online], 2002 (cit. 2002-12-10). Dostupný na: <<http://www.medscape.com/viewarticle/430709>>.
10. **Feldman, W.:** Evidence-Based Pediatrics. BC Decker Inc. 1999. 460 s.
11. **Greenhalgh, T.:** How to read a paper: The Medline database. BMJ, 315, 1997, č. 7101, s. 180-183.
12. **Greenhalgh, T.:** How to Read a Paper. London, BMJ 2001. 222 s.
13. **Hayward, R. S., Wilson, M. C., Tunis, S. R. et al.:** Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA, 274, 1995, č. 7, s. 570-574.
14. **Hunt, D. L., Jaeschke, R., McKibbon, K. A.:** Users' guides to the medical literature: XXI. Using electronic health information resources in evidence-based practice. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA, 283, 2000, č. 14, s. 1875-1879.
15. **Christakis, D. A., Davis, R., Rivara, F. P.:** Pediatric evidence-based medicine: past, present, and future. J. Pediatr., 136, 2000, č. 3, s. 383-389.
16. **Kasal, P., Naidr, J. P., Hladíková, M. a kol.:** Současný stav a perspektivy mezinárodní spolupráce „Cochrane Collaboration“. Sborn. lék., 99, 1998, č. 4, s. 601-607.
17. **Kuchynková, Z., Kasal, P.:** Doporučené postupy a rinosinuitidy. Respirace, 7, 2001, č. 4, s. 120-123.
18. **Moyer, V. A.:** Evidence Based Pediatrics and Child Health. BMJ Books 2000.
19. **Moyer, V. A., Elliott, E. J.:** Evidence-based pediatrics: the future is now. J. Pediatr., 136, 2000, č. 3, s. 282-284.
20. **Oxman, A. D., Sackett, D. L., Guyatt, G. H.:** Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA, 270, 1993, č. 17, s. 2093-2095.
21. **Sackett, D. L., Richardson, W. S. et al.:** Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 2nd ed. London, Churchill Livingstone, Harcourt Publishers Limited 2000. 261 s.
22. **Sackett, D. L., Richardson, W. S. et al.:** Levels of evidence and grades of recommendations. In: Sackett, D. L., Richardson, W. S. et al.: Evidence-based medicine: how to teach and practice EBM. London, Churchill Livingstone, Harcourt Publishers Limited 2000, 2nd ed., s. 173-177.

MUDr. Aleš Janda

Nedašovská 333

155 21 Praha 5 - Zličín

e-mail: ales.janda@lfmotol.cuni.cz

KUCHYNKOVÁ Z., JANDA A., BETKA J. KASAL P. Medicína založená na důkazech a rinosinusitidy
Evidence-based medicine and rhinosinusitis.
Otorinolaryng. a Foniatic., 2003, vol. 52, no. 1, s. 22-26,
ISSN 1210-7867. Citováno 1x (Scopus)

Medicína založená na důkazech a rinosinuitidy

Kuchynková Z., Janda A.**, Betka J., Kasal P.*

Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK, Praha,
katedra otorinolaryngologie IPVZ, Praha,
přednosta prof. MUDr. J. Betka, DrSc.
Ústav lékařské informatiky 2. LF UK, Praha,
přednosta doc. MUDr. P. Kasal, CSc.*
I. dětská klinika 2. LF UK, Praha,
přednosta doc. MUDr. J. Janda, CSc.**

S o u h r n: Autoři uvádějí definici medicíny založené na důkazech, anglicky evidence-based medicine (EBM), a vysvětlují jednotlivé pojmy z této definice. Medicína založená na důkazech znamená v praxi to, že při rozhodování o péči o konkrétního nemocného se uplatňují názory tohoto nemocného, názory a zkušenosti klinika a zdroje EBM. V referátu jsou uvedeny nejdůležitější zdroje EBM a typy důkazů, ze kterých EBM vychází. Autoři blíže popisují Cochranovskou knihovnu, což je jedna z neznámějších databází orientovaných na EBM. Na příkladu práce týkající se terapie alergických rým potom zjednodušeně vysvětlují základní biostatistické metody používané v medicíně založené na důkazech.

K l í ě o v á s l o v a: medicína založená na důkazech, rinosinuitida, Cochranovská knihovna. *Otorinolaryng. a Foniat. [Praha], 52, 2003, č. 1, s. 22-26.*

Kuchynková Z., Janda A., Betka J., Kasal P.: Evidence-based Medicine and Rhinosinusitis

S u m m a r y: The authors present the definition of evidence-based medicine (EBM) and explain different terms of this definition. Evidence-based medicine implies in practice that when deciding on the care of a certain patient views of the patient, views and experience of the clinician and sources of EBM are used. In the paper the most important sources of EBM are given and types of evidence on which EBM is based. The authors describe in some detail the Cochrane library which is one of the best known databases oriented on EBM. On the example of work pertaining to treatment of allergic rhinitis they explain then in a simplified way basic biostatistical methods used in evidence-based medicine.

K e y w o r d s: evidence-based medicine, rhinosinusitis, Cochrane library.

Otorinolaryng. a Foniat. [Praha], 52, 2003, No. 1, pp. 22-26.

ÚVOD

Trvalé postgraduální vzdělávání lékařů předpokládá neustálé doplňování nových informací. Biomedicínských znalostí přibývá ohromným tempem a při výrazném časovém vytížení kliniků je velmi důležitá schopnost vyhledat spolehlivou a aktuální informaci snadno a rychle. Právě zdroje medicíny prokázaných faktů by mohly pomoci lékařům udržet krok s novými trendy v medicíně. Následující článek se snaží čtenáři problematiku medicíny založené na důkazech přiblížit a na konkrétním příkladu z rinologie demonstrovat její praktické využití.

MEDICÍNA ZALOŽENÁ NA DŮKAZECH

V posledních dvaceti letech došlo v medicíně k významné změně. Stále více se prosazuje požadavek, aby klinická praxe vycházela z prokázaných faktů, nikoliv pouze ze zkušeností jednotlivých lékařů nebo dlouholetých názorů, které nemusejí odrážet nejnovější poznatky (1).

Medicína založená na důkazech, v angličtině evidence-based medicine (EBM), je definována jako *cílevědomé užití aktuálně optimálních prokázaných údajů v péči o konkrétního nemocného* (2). *Cílevědomé* znamená, že lékař musí být na tento

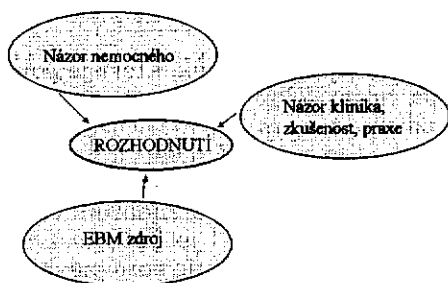
typ medicíny orientován, musí umět vyhledávat informační zdroje sestavené na základě EBM metodiky a zároveň být přesvědčen o užitečnosti tohoto postupu v klinické praxi. *Aktuálně optimální* údaje jsou nejkvalitnější informace, které jsou v danou chvíli k dispozici a které užíváme s vědomím, že mohou být na základě probíhajícího výzkumu během relativně krátké doby nahrazeny novými údaji. *Prokázané údaje* jsou podloženy důkazy. Péče musí být vždy přizpůsobena stavu *konkrétního* pacienta. EBM je také definována jako integrace nejlepšího vědeckého důkazu s *názory a zkušenostmi klinika* (3). Na obrázku 1 jsou znázorněny faktory, které se podílejí na optimálním rozhodnutí.

EBM se uplatňuje v diagnostice, terapii, v určování prognostických faktorů a stanovení preventivních opatření.

INFORMACE

Nalezení informace

Zdrojem aktuálních medicínských informací jsou nejčastěji odborné časopisy a internet. Seznam nejdůležitějších zdrojů specializovaných na EBM je na obr. 2. Citace elektronických dokumentů je upravena mezinárodním standardem, v citaci je mimo jiné uvedena i internetová adresa, na které je citovaný zdroj dostupný.



Obr. 1. Medicína prokázaných faktů v praxi.

Tržní hodnota informace

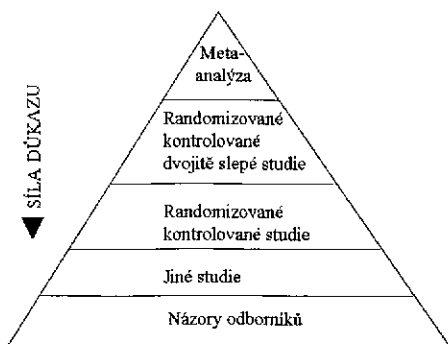
Volné sdílení vědeckých poznatků a bezplatná výměna informací jsou charakteristické pro univerzitní prostředí. Řada informačních medicínských zdrojů je přístupna bezplatně, ale za některé musí lékaři platit. Na obrázku 2 jsou uvedeny ceny za roční používání daného zdroje.

ZDROJE EBM	CENA ZA ROK
	455 E
	0
	70 USD
	110 USD
	0
	0
	495 USD

Obr. 2. Zdroje EBM a jejich cena za jeden rok.

Spolehlivost informace

Informace odpovídající EBM jsou vždy doplněny důkazy, ze kterých vycházejí a které určují její spolehlivost. Některé typy důkazů užívané v medicíně jsou seřazeny na obrázku 3.



Obr. 3. Hierarchie některých typů důkazů.

Nejmenší váhu v této hierarchii má *názor odborníka*, vyšší váhu mají studie charakteru pouhého pozorování.

Až do roku 2000 se konsenzus o rinosinusitidách opíraly většinou o souhlasné názory mezinárodní skupiny expertů; na podporu jejich názorů byly někdy uvedeny jednotlivé publikované práce. Takto byl vytvořen například Mezinárodní konsenzus o diagnóze a léčení rinitidy z roku 1994 (4).

Vyšším typem důkazu jsou *randomizované kontrolované studie* a ještě vyšší *randomizované kontrolované studie dvojité slepé*. V těchto případech má lékařský výzkum charakter organizovaného experimentu. Studie jsou naplánovány tak, že mají určitou přesnou strukturu, neboli *design*. V randomizované studii (*random* znamená anglicky náhodný) má každý nemocný stejnou šanci být léčen jednou ze dvou metod terapie, je tedy do příslušné skupiny zařazen náhodně. Lze porovnávat dva různé léky nebo lék oproti placebo. Jeden typ terapie je kontrolován – porovnáván – s jiným typem terapie. Ve *dvojité slepé* studii neví ani lékař ani nemocný, ve které skupině je zařazen. Zaslepení studií zvyšuje objektivitu výsledku. Například ve studiích týkajících se rinosinusitid je většina kritérií pro hodnocení efektivity terapie subjektivních, takže jak lékař tak nemocný by mohli být ovlivněni očekáváním dobrého efektu u nového typu léčby.

Konsenzus Alergická rýma a její vliv na astma z roku 2001 vychází z medicíny prokázaných faktů, protože účinnost všech typů zde doporučené terapie je již podložena důkazy, které jsou získány z randomizovaných kontrolovaných studií (5).

Nejvyšší váhu důkazu přináší statistická sumarizace výsledků randomizovaných studií, které se zabývají danou problematikou, tzv. *meta-analýza*. V meta-analýze se užívají *biostatistické metody*.

BIOSTATISTICKÉ METODY

Většina kliniků nemá čas a ani chuť zabývat se podrobně statistikou. Avšak ke správnému zhodnocení spolehlivosti dané informace je třeba znát alespoň základní termíny, které jsou při popisování studií, případně při zpracování meta-analýz používány. Pokusme se nyní ve stručnosti a samozřejmě zjednodušeně vysvětlit alespoň nejdůležitější pojmy. Jako příklad nám poslouží meta-analýza randomizovaných studií, které porovnávají účinnost intranasálních kortikoidů s perorálními H1 antagonisty u alergické rýmy (6). Charakteristika této práce je formou strukturovaného abstraktu uvedena v tabulce 1.

Sledovaný soubor představuje vždy výběr z určitého většího souboru, v uvedeném případě všech nemocných s alergickou rýmou. Na tento větší soubor budeme aplikovat výsledky získané ve sledovaném souboru. Výsledky ve sledovaném souboru jsou charakterizované určitou střední nebo *průměrnou hodnotou (mean, average)*; to je zde průměrné zlepšení nosní průchodnosti po aplikaci lokálních kortikoidů. Druhou základní charakteristikou je *směrodatná odchylka (SD – standard deviation)*. Ta popisuje, jak jsou výsledky

rozptýleny kolem střední hodnoty. V případě měření nosní průchodnosti mohou být hodnoty zlepšení u všech nemocných zhruba stejné, nebo se výrazně liší. 95% konfidenční interval (CI – confidence interval) určuje rozmezí hodnot, ve kterých se bude nacházet průměrná hodnota výsledku s 95% pravděpodobností. Tento interval nám ukazuje, jak spolehlivě lze výsledek studie aplikovat na celý soubor pacientů, např. všech nemocných s alergickou rýmou. Konfidenční interval závisí na směrodatné odchylce a počtu nemocných v souboru.

Tab. 1. Intranazální kortikoidy v porovnání s orálními antagonisty H1 receptorů u alergické rýmy.

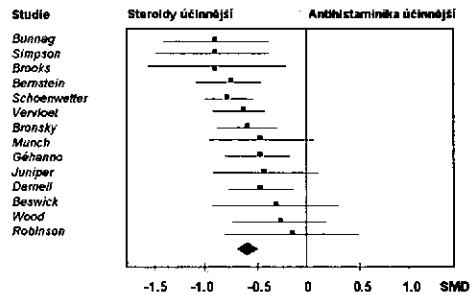
Status:	strukturovaný abstrakt.
Cíl:	určit, zda jsou intranazální kortikoidy lepší než orální H1 antagonisté v léčbě alergické rýmy.
Typ léčby:	nazální kortikoidy-beclomethasone dipropionate, budesonide, flunisolide, flucortin, fluticasone propionate, mometasone, triamcinolone acetonide, porovnání s jakýmkoli perorálními antihistaminiky.
Hodnocení výsledků:	nosní průchodnost, sekrece, kýchání, svědění, celkové nosní skóre, měření nosního odporu, oční příznaky, celkové příznaky, kvalita života.
Design studií:	pouze dvojitě slepé randomizované kontrolované studie.
Zdroje:	MEDLINE, EMBASE.
Počet použitých studií:	16 studií, celkem 2267 účastníků.
Výsledky:	statistický popis a hodnocení.
Závěr:	v léčbě alergické rýmy jsou intranazální kortikoidy účinnější než H1 antagonisté receptorů.

V randomizovaných studiích jsou porovnávány účinky sledovaného léčebného postupu, např. medikace s kontrolní skupinou, u které byl aplikován standardní postup či placebo. K vyjádření výsledku tohoto srovnání je používáno několik způsobů.

V případě, že se jedná o kategoričké čili binární výsledky typu ano/ne, tj. sledujeme-li zda se určitý příznak objeví nebo ne, je nejčastěji používán tzv. odds ratio (OR, česky „poměr šancí“, příp. „křížový součin“, v praxi se však používá anglického výrazu). Je to poměr pravděpodobnosti, že nastane nějaká událost ve sledované skupině pacientů ku pravděpodobnosti, že tato událost nastane v kontrolní skupině. Klinické studie se typicky zabývají výskytem negativních událostí, tj. např. zhoršením příznaků, výskytem určitého onemocnění atd. V případě, že jsou šance na výskyt dané události v obou skupinách stejné, rovná se OR jedné. Pokud dojde u sledované skupiny ke zlepšení, je OR menší než jedna a naopak. Weiner a spol. (6) použili ve své meta-analýze OR k sumarizaci výsledků ze dvou studií, ve kterých pacienti hodnotili zda se v průběhu terapie celkové obtíže zhoršily. OR bylo v tomto případě rovno 0,26, 95% CI: 0,08–0,8. OR je menší než jedna, to tedy znamená, že ve skupině, která dostávala kortikoidy (sledovaná skupina) se vyskytlo méně negativních událostí, tj. zhoršení

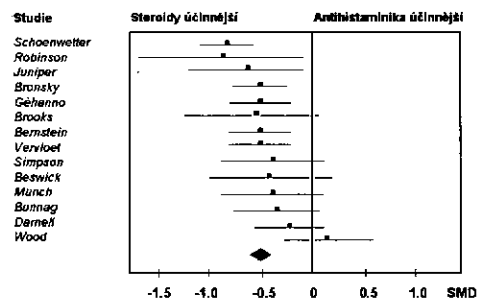
příznaků, než ve skupině léčené perorálními antihistaminiky.

Pokud sledujeme příznak, který je popsán škálou, např. nosní sekrece nebo nosní průchodnost, pak použijeme tzv. standardizovaný rozdíl průměrů (SMD – standardised mean-difference). Je to rozdíl průměrných hodnot sledovaných a kontrolních souborů dělený jejich standardními odchylkami. Díky „standardizaci“ je SMD bezrozměrnou veličinou, což nám umožňuje porovnávat výsledky studií, které používají odlišné škály k hodnocení téhož příznaku. Pokud není mezi sledovanou a kontrolní skupinou rozdíl, bude SMD roven nule, pokud budou výsledky sledovaného souboru pa-



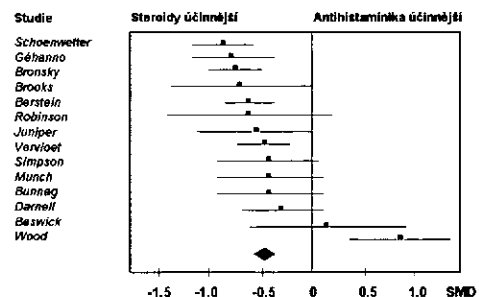
Graf 1. Srovnání účinnosti intranasálních kortikosteroidů a H1 antagonistů na nosní obstrukci.

(Zdroj: Weiner, J., Adamson, M., Puy, R.: Intranasal corticosteroid versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systemic review of randomised controlled trials. BMJ, 1998, pp. 1624–1629. Upraveno.)



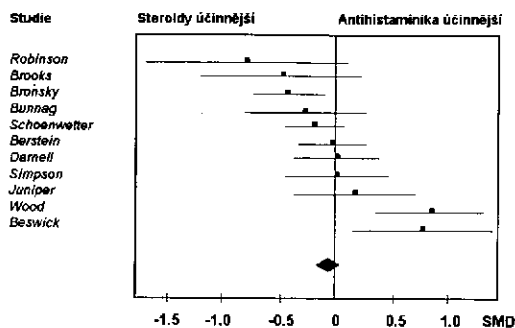
Graf 2. Srovnání účinnosti intranasálních kortikosteroidů a H1 antagonistů na nosní sekreci.

(Zdroj: Weiner, J., Abramson, M., Puy, R.: Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systemic review of randomised controlled trials. BMJ, 1998, 311, pp. 1624–1629.)



Graf 3. Srovnání účinnosti intranasálních kortikosteroidů a H1 antagonistů na kýchání.

(Zdroj: Weiner, J., Abramson, M., Puy, R.: Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systemic review of randomised controlled trials. BMJ 1998, 311, pp. 1624–1629. Upraveno.)



Graf 4. Srovnání účinnosti intranasálních kortikosteroidů a H1 antagonistů na oční příznaky. (Zdroj: Weiner, J., Abramson, M., Puy, R.: Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998, 311, pp. 1624–1629. Upraveno.)

cientů lepší, tj. bude menší výskyt nežádoucích událostí (v našem případě např. kýchání, svědění, slzení atd.), bude SMD nabývat záporných hodnot a naopak. Weiner a spol. (6) uvádějí ve své práci následující hodnoty: účinek intranasálních kortikoidů na 1. nosní obstrukci, 14 studií, SMD = -0,63, 95% CI: -0,73, -0,53 (graf 1); 2. sekreci z nosu, 14 studií, SMD = -0,50, 95% CI: -0,60, -0,40 (graf 2); 3. kýchání, 14 studií, SMD = -0,49, 95% CI: -0,59, -0,39 (graf 3). SMD je ve většině případů menší než nula, 95% konfidenční intervaly jsou v celém svém rozsahu záporné. Tyto údaje dokazují, že nasální kortikoidy jsou v případě nosních obtíží účinnější než orální H1 antagonisté. Naopak nebyla prokázána účinnost u očních obtíží (graf 4).

K snadnějšímu znázornění výsledků jsou používány již výše zmíněné grafy. Jednotlivé studie jsou seřazeny pod sebou, u každé je bod, který je v místě SMD, a horizontální úsečka, jejíž velikost odpovídá 95% konfidenčnímu intervalu. Zjednodušeně řečeno, čím je úsečka kratší, tím jsou výsledky přesvědčivější. Vertikální linie představuje nulovou hodnotu SMD, tj. situaci, při níž jsou obě terapie stejně účinné; vlevo od ní jsou hodnoty záporné (sledovaná terapie je účinnější), vpravo kladné (účinnější je léčba v kontrolní skupině). Výsledek metaanalýzy, sumarizující výsledky všech uvedených studií, je znázorněn kosočtvercem v dolní části grafu. Ve všech případech týkajících se nosních symptomů je kosočtverec vlevo od nulové osy, tzn. meta-analýzy prokazují větší účinnost kortikoidů. U očních příznaků přesahuje nulovou osu. To znamená, že zde se prospěšnost podávání intranasálních kortikoidů nepodařilo prokázat.

Podrobnější popis používaných statistických metod si mohou zájemci vyhledat v manuálu *Cochrane Reviewers' Handbook* (8).

Cochranovská knihovna (Cochrane Library)

Na příkladu nejdůležitější databáze orientované na medicínu prokázaných faktů bychom chtěli ukázat, jak se tento typ medicíny v současnosti dotýká rinosinusitid. Cochranovská knihovna je výsledkem systematické práce Cochrane Collaboration, což je celosvětová síť jednotlivců a institucí.

Tato spolupráce se věnuje vyhledávání informací o výsledcích klinických studií, hodnocení validity těchto výsledků a jejich shrnutí do systematických přehledů dostupných na CD-ROM nebo internetu. Cochranovská knihovna má několik částí (8), pro naši demonstraci jsou nejdůležitější tyto tři:

- *Cochranovský registr kontrolovaných studií* (CCTR – The Cochrane Controlled Trials Register).
- *Databáze systematických přehledů* (CDSR – The Cochrane Database of Systemic Reviews).
- *Databáze abstraktů přehledů účinnosti* (DARE – The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness).

Registr kontrolovaných studií zahrnuje všechny zjištěné randomizované kontrolované studie. V tomto registru je 1358 studií o alergické rýmě a 70 studií o nosní polypóze.

Databáze systematických přehledů je vytvářena Cochrane Collaboration, tyto přehledy mají přesně vypracovanou strukturu, data jsou často meta-analyticky zpracována a přehledy jsou průběžně aktualizovány.

Databáze abstraktů je podobná předchozí databázi, ale je zpracovávána jiným centrem a do Cochranovské knihovny je přejímána. Hlavní odlišnost od CDSR je v tom, že v této databázi jsou shromažďovány informace o již existujících systematických přehledech. Práce jsou kriticky hodnoceny, je posuzována metodologie zpracování přehledu; především však je obsah přehledu shrnut ve formě strukturovaného abstraktu, který je téměř totožný se strukturou abstraktu v CDSR. V obou těchto posledně jmenovaných databázích jsme našli devět prací týkajících se alergické rýmy. Jako příklad jsou v tabulce 1 uvedeny stručné údaje ze strukturovaného abstraktu DARE „Intranasální kortikoidy v porovnání s orálními H1 antagonisty receptorů u alergické rýmy“ (7), původně publikovaného v *British Medical Journal* (6).

Adresa Cochranovy knihovny na internetu je <www.cochrane.org>. Na této adrese jsou volně přístupná některá abstrakta v sekci Healthcare Information. Všechny části této databáze na CD-ROM jsou volně přístupné například v Národní lékařské knihovně v Praze.

MEDICÍNA PROKÁZANÝCH FAKTŮ V PRAXI

Zavádění EBM do praxe není jednoduché. I v případech terapie s jednoznačně prokázaným terapeutickým efektem provázeným snížením finančních nákladů je prosazení změn obtížné (10).

Aby se EBM více uplatnila v praxi, musejí lékaři považovat tento typ medicíny za přínosný. V současné době ale například otorinolaryngolog orientovaný na medicínu prokázaných faktů najde v databázích zpracovanou pouze velmi malou část rinologie. Dalším problémem je, že definice a klasifikace rým, sinusitid i nosní polypózy zatím nejsou zcela jednoznačné a kritéria pro hodnocení výsledků terapie jsou v rinologii převážně subjektivní. Meta-analýza tedy velmi detailně zpracuje ne vždy zcela přesné údaje klinika

ZÁVĚR

Terapie rinosinusitid by měla vycházet z prací podložených důkazy, pokud takové práce existují. Jestliže jsou naše léčebné postupy založeny pouze na

názorech a zkušenostech, měli bychom být schopni je změnit, jakmile bude prokázán fakt, že jiný způsob terapie má výsledky lepší. V současné době jde tedy hlavně o to být na tuto budoucnost připraven, protože kdo bude připraven, bude na tom lépe.

LITERATURA

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine, a new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 1992, 268, s. 2420–2425.
2. Sackett, D., Rosenberg, W., Gray, J., Haynes, R., Richardson, W.: Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 1996, s. 71–72.
3. What is EBM? Centre for Evidence-Based Medicine, 14. 9. 2002, dostupné na: <<http://www.cebm.utoronto.ca/intro/whatis.htm>>
4. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994, 49, (Suppl. 19), s. 1–34.
5. Management of Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2001.
6. Weiner, J., Abramson, M., Puy, R.: Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systemic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998, 311, s. 1624–1629.
7. Structured abstract: Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials, number 133011, NHS Centre for Reviews and dissemination, University of York, York, 14. 9. 2002, dostupné na: <<http://144.32.228.3/scripts/WEBC.EXE/nhscred/expand?saan=0000133011>>.
8. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1.5., The Cochrane Collaboration 1999–2001, 14. 9. 2002, dostupné na: <<http://cochrane.de/cochrane/hbook.htm>>.
9. The Cochrane Library, 14. 9. 2002, dostupné na: <<http://www.cochranelibrary.com/cochrane/Content.HTM>>
10. McDaid, D., Maynard, A.: Translating evidence into practice. The case of influenza vaccination. *European Journal of Public Health*, 11, 2001, 4, s. 453–457.

Došlo 25. 9. 2002

MUDr. Zdeňka Kuchynková, CSc.
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku
1. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5-Motol

Refluxní choroba jícnu

Zdeněk Kala a kolektiv

Práce seznamuje odbornou veřejnost s nejnovějšími poznatky z diagnostiky a léčby refluxní choroby jícnu. Toto onemocnění v poslední době zaznamenává znepokojivý nárůst incidence. Přesto, že základem léčby jsou a budou konzervativní postupy, s rozvojem minimálně invazivních metod se rozšířily i indikační možnosti chirurgické léčby, která se stala zajímavou alternativou dlouhodobé farmakoterapie a především jedinou možností u menší části nemocných, kde konzervativní léčba selhala. V práci je popsán indikační přístup k pacientům s refluxní chorobou jícnu, přehledně uvedena jednotlivá předoperační vyšetření a porovnán jejich význam pro volbu operační strategie. Kniha obsahuje mnoho dalších nezbytných informací, které jsou důležité pro volbu správných diagnostických a léčebných postupů v uvedené oblasti.

Grada Publishing 2002. ISBN 80-247-0431-5, B5, 148 stran, cena 245 Kč.

Objednávku můžete zaslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail : nts@iol.cz

KASALOVÁ Z., KASALOVÁ Z.J., KASAL P., JANDA A. Hluboká žilní trombóza - klinické rozhodování a prokázaná fakta. *Zdrav. Nov. ČR, Příl. Léč. Listy*, 2003, vol. 52, no. 39, s. 10-14, ISSN 0044-1996.

HLUBOKÁ ŽILNÍ TROMBÓZA – I





Hluboká žilní trombóza (HŽT) patří k závažným cévním onemocněním. Základní znalost diagnostických a léčebných postupů má přitom význam pro řadu lékařských oborů. V posledních letech došlo k některým zásadním změnám zejména v léčbě tohoto onemocnění - je rozšířené použití nízkomolekulárních heparinů, existuje možnost ambulantní terapie HŽT, radikálně se změnil pohled na úlohu chůze během léčby HŽT. V našem sdělení jsou prezentovány současné poznatky o HŽT formou rozhodovacích schémat, podložené odkazy na zdroje medicíny prokázanych faktů (Evidence Based Medicine).

Literatura o HŽT je nesmírně obsáhlá. Lze tedy nalézt nejrůznější údaje, které vycházejí z různých škol, a dokonce si někdy i vzájemně odporují. V této souvislosti jsou v předkládaném sdělení využity výlučně informační zdroje medicíny založené na důkazu (Evidence Based Medicine - EBM). Uvedené zdroje považují za významnou informaci výlučně výsledky randomizovaných klinických studií. Tyto studie pak jsou dále sumarizovány jako strukturovaný souhrn nebo meta-analýza. Strukturovaný souhrn podává přehled výsledků, které jsou hodnoceny přesně stanoveným, standardizovaným způsobem.

Meta-analýza vzájemně porovnává studie tak, že je posuzována i jejich váha. U klinických studií jsou váhy určovány jednak variabilitou zjištěného efektu posuzovanou intervalem spolehlivosti (IS) a dále pak počtem testovaných případů. Závěrem meta-analýzy je pak výsledek porovnání intervalu spolehlivosti všech vysoce věrohodných - randomizovaných studií k dané tematice. Výsledky meta-analýzy se vyjadřují standardním grafem, jehož příklad je uveden na obr. č. 1. V rádcích jsou uvedeny výsledky jednotlivých studií k danému problému podle prvních autorů. Poloha čtverečku vyjadřuje průměrný efekt, jeho velikost počet případů a horizontální linka interval spolehlivosti studie. Pozice více nalevo od vodorovné linky vyjadřuje výraznější efekt léčby. V posledním řádku se pak zobrazuje sumarizace všech studií.

ROZHODOVACÍ SCHÉMATA

Zobrazení diagnostických a léčebných postupů vychází ze zavedeného popisu algoritmu, tzv. blokových schémat s následující standardní symbolikou:

-  : vstup - zde je reprezentován stavem, jenž je východiskem pro řešení klinického problému,
-  : rozhodovací uzel - zde označuje příznaky, které jsou podkladem pro klinickou úvahu, součástí rozhodovacího uzlu jsou vždy alternativy ANO - NE,
-  : operace - v tomto případě výsledek klinické úvahy, což může být diagnostický závěr nebo léčebné rozhodnutí,
-  : následnost děje - šipka nahrazuje prostou spojnici v případě, kdy kauzalita není zcela jasná.

PRAKTICKÉ KOMENTÁŘE

Vycházejí z mnohaleté praxe v rámci angiologické ambulance. Je nutno zdůraznit, že se v literatuře traduje řada informací, které komentují situace, jejichž incidence je ve skutečnosti extrémně vzácná. Dále je často rozebírána problematika vycházející z klinických postupů obvyklých v zahraničí, které však v naší zdravotnické praxi nemají tradici.

Tučnou kurzivou jsou v textu vyznačeny nejaktuálnější praktické otázky, ke kterým je v rámci tohoto sdělení formulována stručná odpověď či komentář.

DIAGNÓZA HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY

Diagnózu HŽT si lze představit jako mozaiku - čím více je pozitivních výsledků a rizikových faktorů, tím více kamínků v mozaice, a tím pravděpodobnější je diagnóza HŽT. Schéma diagnostického postupu HŽT je uvedeno na obr. č. 1.

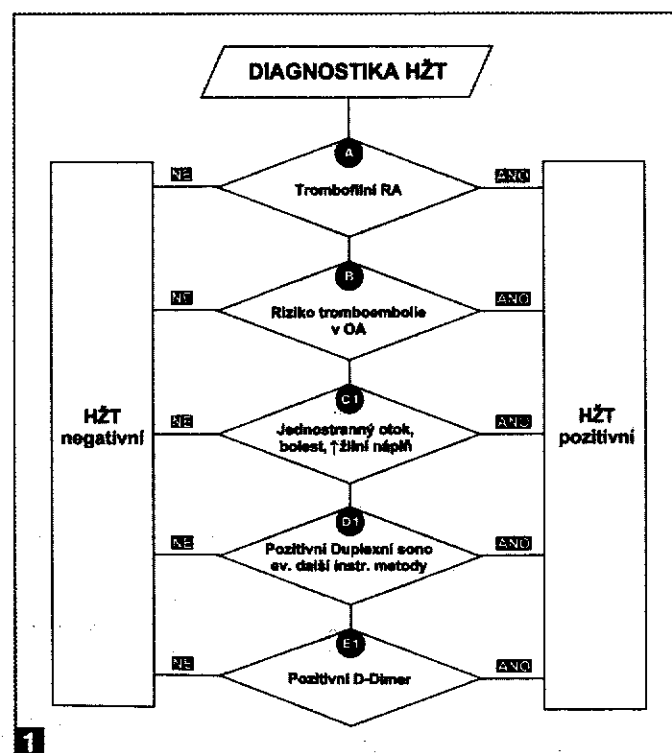
Rodinná anamnéza

Rodinná anamnéza má v diagnostice HŽT neopominutelný význam - existují dědičné prokoagulační stavy, a tím i celé „trombofilní rodiny“. Pacienta se proto vždy ptáme, zda se žilní trombóza či „zánět žil“ (často se zaměňují) nebo plicní embolie u někoho z příbuzných již nevyskytly, ptáme i po výskytu bérkových vředů, které mohou být pozdní komplikací nerozpoznané trombózy. Anamnéza trombofilie je podstatná i v širším příbuzenstvu - u prarodičů, tet a strýců pacienta.

Osobní anamnéza

V osobní anamnéze ptáme v první řadě po tom, zda pacient sám již v minulosti trombózu či plicní embolii neprodělal.

Dále zjišťujeme přítomnost rizikových faktorů a situací. K nejčastějším patří dlouhé sezení (cca více než tři hodiny) bez změny polohy - většinou při cestování v autobuse či letadle, ale i třeba doma u počítače! Ze stejného důvodu je nebezpečná jakákoliv imobilizace na lůžku delší než tři dny. Častým vyvolávajícím momentem HŽT je dehydratace, proto je vyšší počet trombóz v létě, kdy je v důsledku teplého počasí zvýšená potřeba tekutin, zatímco jejich příjem je u většiny lidí nedostatečný. Vysoce rizikové jsou operační výkony, zejména ortopedické - zde riziko přetrvává ještě několik týdnů - až do úplné mobilizace. I banální úrazy jako například distorze kotníku, zejména pokud jsou spojeny s pohmožděním měkkých tkání nebo větším hematodem, jsou rizikovým faktorem HŽT. Nezřídka vzniká HŽT u pacientů s maligním onemocněním, může být dokonce i jeho prvním projevem. Hormonální antikoncepce či substituce riziko HŽT sice zvyšují, bývá však většinou přítomen ještě další vyvolávající faktor.



nické rozhodování a prokázaná fakta

Fyzikální vyšetření

Asymetrický otok končetiny je pro HŽT typický, na druhou stranu ale nemusí být přítomen vždy. Někdy je končetina pouze lehce prosáklá, někdy nenacházíme otok vůbec, například postihne-li trombóza pouze jednu z lýtkových žil. U obézních pacientů s velkými stehny si pak otoku nemusíme všimnout. Tradované měření obvodu končetiny je vzhledem ke značné fyziologické asymetrii nespolehlivé.

Velice důležitým znakem HŽT jsou známky **zvýšeného žilního tlaku**. V případě lýtkové trombózy bývá přítomna zvýšená náplň žil na dorzu nohy, která nemizí ani při elevaci končetiny 10 cm nad podložku. Na bérce někdy nacházíme výrazně naplněné žíly, tzv. „varovné žíly Prattovy“. Výrazná žilní kresba bývá patná v oblasti třísla a na laterální straně stehna u trombózy stehenní a v příslušné polovině hrudníku u trombózy axilární.

Dalším charakteristickým znakem HŽT je **bolest**. Pro lýtkovou trombózu je typická bolest vzadu uprostřed lýtky, jakoby v hloubce. Bolest se zvyšuje při svěšení končetiny z lůžka a při došlápnutí. Někdy pacienta obtěžují křeče v lýtku nebo bolestivé pnutí. Pro stehenní trombózu je typická bolest po vnitřní straně stehna a v třísele. Důležité je, že bolest je příznakem, který může u HŽT úplně chybět. Zejména paraneoplastické HŽT probíhají často nebolestivě. Palpačně zjišťujeme bolestivost lýtky či vnitřní strany stehna a třísla, při dorzální flexi nohy je typická bolestivost v lýtku (tzv. Homansovo znamení).

Končetina může při HŽT vykazovat různé **BAREVNÉ ZMĚNY** - od bledého zbarvení přes lividní až po erytém.

Význam fyzikálního vyšetření jako neopominutelného předstupu vyšetření instrumentálního je shrnut v meta-analýze kanadských autorů (Anand et al., 1998).

Vyšetřovací metody (neinvazivní)

Základní neinvazivní vyšetřovací metodou při diagnostice HŽT je v současné době **duplexní sonografie** s barevným mapováním. V oblasti ilických, stehenních a podkolenních žil nám poskytne diagnózu s téměř stoprocentní jistotou, ale v oblasti bérkových žil senzitivita již výrazně klesá. Tato menší spolehlivost je dána velkou variabilitou bérkových žil i tím, že nelze dobře hodnotit jejich stlačitelnost v příčném průřezu. Samozřejmě jsou výsledky ovlivněny kvalitou přístroje a zkušeností vyšetřujícího.

Hlavní příznaky HŽT při duplexní sonografii (podle Puchmayera a Roztočila):

- přímá viditelnost trombu,
- nestlačitelnost žíly při tlaku vyšetřující sondou,
- chybění distenze při Valsalvově manévru,
- dilatace žíly,
- obtékání trombu při detekci žilního toku.

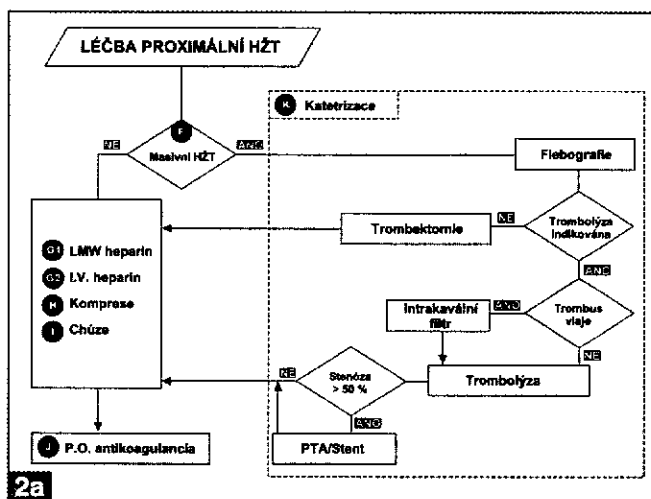
Vysoká senzitivita ultrasonografie v diagnostice HŽT byla potvrzena v rámci strukturovaného souhrnu autorů z Oklahomy (Mustafa et al., 2002).

Při podezření na lýtkovou HŽT, pokud výsledek sonografie není jednoznačný, používáme **žilní dynamickou fotopletysmografii** (měření odtoku z bérkových žil během svalové práce lýtek, přičemž povrchní žilní systém odfiltrujeme zaškrcením končetiny škrtidlem). Významné zvýšení žilního odtoku je nepřímou známkou obliterace hlubokého žilního systému lýtek.

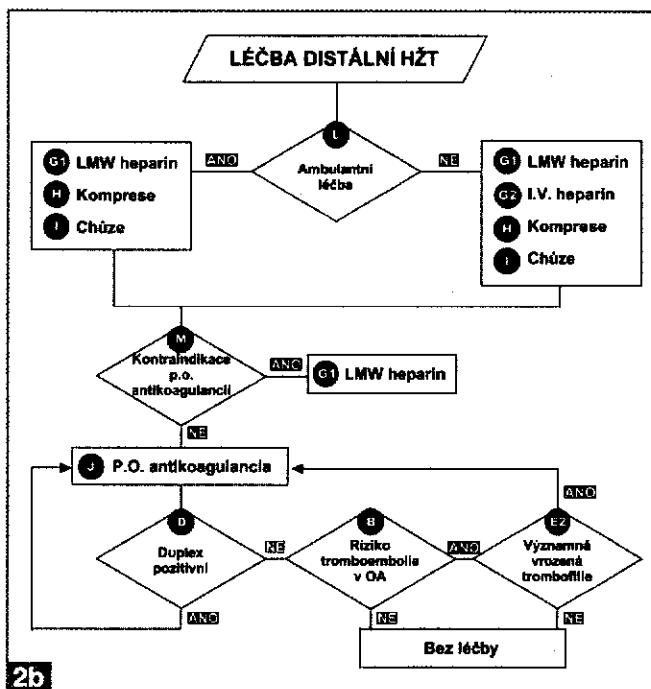
Některá pracoviště používají okluzivní žilní fotopletysmografii (strain gauge pletysmografie).

V minulosti, dokud nebylo dostupné vyšetření duplexní sonografií, se k diagnostice obliterace žilního řečiště používal jednoduchý Dopplerův průtokoměr, jedná se o metodu hrubě orientační, která nemá v dnešní době valného významu.

Izotopová flebografie je opět metodou s vysokou senzitivitou a specifitou v oblasti ilických, stehenních a podkolenních žil, distálnější její spolehlivost klesá vzhledem k velké variabilitě bérkových žil. Její výhodou je, že při aplikaci jedné dávky radioizotopu je možno provést i perifúzní plicní scan k vyloučení embolizace do plic.



2a



2b

Vyšetřovací metody (invazivní)

Zlatým standardem v diagnostice HŽT zůstává **kontrastní flebografie**, která jasně prokáže přítomnost i rozsah trombu i vytvořené kolaterály. Běžně se ale tato metoda používá pouze v případě masivní iliofemorální trombózy, kdy uvažujeme o trombolýze, nebo v situacích, kdy je nutné zavést intrakavální filtr. V nejasných případech je možno vyšetření doplnit spirálním CT nebo magnetickou rezonancí.

Laboratorní metody

D-dimer je rozpadový produkt fibrinu, který lze využít v diagnostice HŽT. V případě negativního výsledku (do 300 µg/l) lze HŽT i embolizaci do plic téměř stoprocentně vyloučit. Vyšší hodnoty (nad 300 µg/l) mohou být důsledkem tromboembolie, ale mohou mít i mnoho jiných příčin. Zvýšení D-dimeru je způsobeno například resorbujícím se hematodem, pohmožděním měkkých tkání nebo třeba i intramuskulární injekcí. Proto také tuto metodu nelze použít po operacích a úrazech. V diagnostice HŽT se jedná pouze o metodu pomocnou. ➔

cévní choroby

Význam D-dimeru v diagnostice HŽT je dokumentován v pracích francouzských a holandských autorů (Elias et al., 1996, Bradley et al., 2000).

V průběhu léčby HŽT provádíme u některých pacientů vyšetření krve na přítomnost faktorů dědičné trombofilie. Mělo by být provedeno zejména v případech:

- výskytu tromboembolie u rodinných příslušníků,
- trombózy v neobvyklé lokalizaci (například axilární žíly),
- vzniku trombózy bez zjevného rizikového faktoru.

Mezi běžně vyšetřované trombofilní faktory patří: deficit proteinu C, deficit proteinu S, deficit antitrombinu III, APC rezistence, faktor V - Leiden, protrombin a hyperhomocysteinemie (MTHFR). Kromě vlastního stanovení hladin těchto faktorů je provedeno též vyšetření genetické, které odhalí, zda je pacient pro určitou trombofilní poruchu heterozygotem či homozygotem. V případě kombinované trombofilní poruchy (tři a více faktorů) či u homozygotů je indikována trvalá léčba perorálními antikoagulancii. U pacientů s jedním či dvěma trombofilními faktory a u heterozygotů léčbu perorálními antikoagulancii vysazujeme po odeznění trombózy, ale je nutná důsledná prevence trombózy v rizikových situacích (dostatečná hydratace, kompresivní punčochy a aplikace preventivních dávek nízkomolekulárního heparinu před delším cestováním, v perioperačním období, při fixaci končetiny sádrovou dlahou a při úrazech). Pokud se nám diagnóza HŽT nepodaří jednoznačně vyloučit, je samo klinické podezření na ni indikací k zahájení léčby.

LÉČBA HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY

Léčba HŽT sestává z farmakoterapie heparinem a fyzikální terapie správnou kompresí a chůzí. Léčbu zahajujeme bezprostředně po stanovení diagnózy, abychom předešli komplikacím, zejména plicní embolii. Schéma léčebného postupu proximální a distální HŽT jsou uvedeny na obr. č. 2a, 2b.

Masivní proximální HŽT (ileofemorální)

Vzácně se můžeme setkat s masivní ileofemorální trombózou, která může způsobit závažný, končetinu ohrožující stav - phlegmasia coerulea dolens. Je při ní postižen nejen hluboký, ale i povrchní žilní systém a může dojít i k tepennému spasmu, zhoršení až zástavě cirkulace v postižené končetině a k rozvoji žilní gangrény. Končetina je přitom hrozně oteklá, krutě bolestivá - často s nutností tísit opěty a lividní. Tento stav je indikací k urgentní invazivní léčbě trombózy - trombolýzou či trombektomii.

Nízkomolekulární hepariny

Výhody nízkomolekulárního heparinu ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem:

- stálost antitrombotického účinku,
- aplikace jednou až dvakrát denně s.c. oproti kontinuálnímu nitrožilnímu podávání,
- není nutná kontrola APTT,
- cena vlastního nízkomolekulárního heparinu je sice vyšší než u heparinu nefrakcionovaného, ale na druhou stranu odpadají náklady na infúzní sety, kanyly, další spotřební materiál a v neposlední řadě i vyšetření APTT čtyřikrát denně; celkově je tedy terapie nízkomolekulárním heparinem levnější než heparinem nefrakcionovaným. Ze všech těchto důvodů jsou v současné době nízkomolekulární hepariny (LMWH) lékem první volby u HŽT.

Nízkomolekulární heparin podáváme 1- až 2krát denně přísně s.c. - kolmo do břišní řasy v úrovni pupku. Aplikace do jiných míst, například do paže nebývá přísně subkutánní, hrozí částečně intramuskulární podání, které zvyšuje riziko krvácení. Každý z nízkomolekulárních heparinů má své přesné dávkování, které je odvozeno od hmotnosti pacienta a je uvedeno v příbalovém letáku.

U nás nejčastěji používané nízkomolekulární hepariny jsou:

- Fraxiparine (nadroparin calcium) - aplikace dvakrát denně,
- Fraxiparine forte - aplikace jedenkrát denně,
- Clexane (enoxaparin natrium) - aplikace dvakrát denně,
- Fragmin (dalteparin natrium) - aplikace 1- až 2krát denně.

Kdy pacienta převádíme na terapii perorálními antikoagulancii?

Léčba heparinem trvá přibližně 5 až 10 dní. Ve chvíli, kdy klinické známky trombózy ustupují, převádíme pacienta na léčbu perorálními antikoagulancii (POA) - Warfarin, Lawarin, Pelentan. U drobné lýtkové trombózy je to často možné již od druhého dne léčby heparinem, u podkolenních a stehenních trombóz zahajujeme terapii p.o. antikoagulancii cca po 7 až 10 dnech. Vzhledem k tomu, že plný účinek POA nastupuje během několika dní, je nutno pokračovat v terapii heparinem i po zahájení terapie POA. Heparin vysazujeme poté, co je dva dny po sobě dosaženo účinné hladiny - tj. INR mezi dva až tři.

V dnešní době již není pochybností o účinnosti a bezpečnosti léčby HŽT nízkomolekulárními hepariny. Tři meta-analýzy španělských, kanadských a amerických autorů shodně prokázaly, že léčba HŽT nízkomolekulárními hepariny je stejně efektivní a zároveň bezpečnější než terapie nefrakcionovaným heparinem. Procento recidiv HŽT bylo u obou druhů léčby stejné, množství komplikací ve smyslu závažného krvácení i fatální plicní embolie bylo při terapii nízkomolekulárními hepariny významně nižší než při léčbě heparinem nefrakcionovaným (Rocha et al., 2000, Lisa et al., 2000, van den Belt et al., 2003).

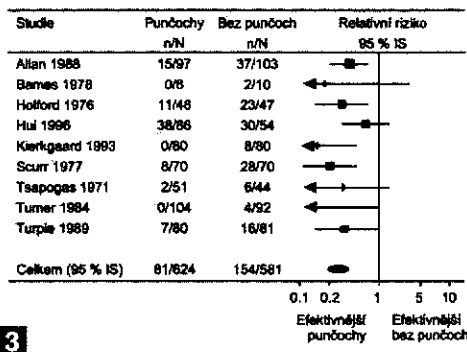
Léčba nízkomolekulárním heparinem jedenkrát denně je stejně účinná a bezpečná jako v dávce dvakrát denně, jak bylo ověřeno meta-analýzou pěti studií celkem na 1508 pacientech (van Dongen et al., 2003).

Nefrakcionovaný heparin

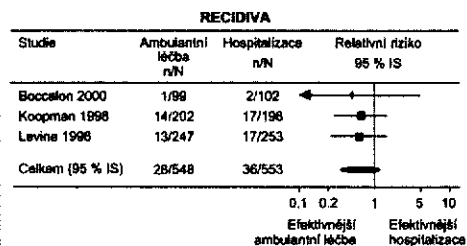
Na některých pracovištích je dosud v terapii HŽT používán nefrakcionovaný heparin. Léčbu zahajujeme bolusem 5000 IU i.v., následuje kontinuální podávání heparinu (v infúzi či lépe perfuzorem) v dávce cca 15 000 až 40 000 za 24 hodin. Dávka je upravována dle aktuálního APTT, které má být při správné léčbě heparinem 2 až 2,5krát zvýšené nad normální hodnotu (cca 60 až 75). APTT je nutno kontrolovat po šesti až osmi hodinách, hematokrit a počet trombocytů jedenkrát denně - hrozí nebezpečí heparinové trombocytopenie. Nevýhodou této terapie je to, že antikoagulační účinek zejména v prvních hodinách více kolísá, je nutný odběr krve třikrát až čtyřikrát denně a pacient je trvale napojen na perfuzor, což znemožňuje včasnou mobilizaci.

I při terapii nefrakcionovaným heparinem převádíme po ústupu klinických známek HŽT pacienty na perorální antikoagulancia za stejných zásad jako u léčby nízkomolekulárními hepariny.

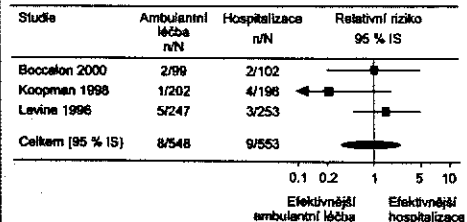
Srovnání léčby punčochy - bez punčoch



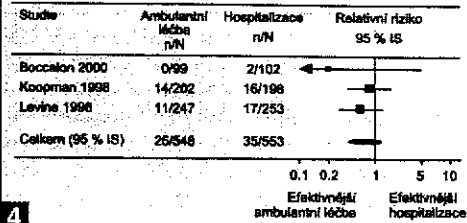
Srovnání léčba ambulantní - hospitalizace



ZÁVAŽNÁ KRVÁČIVÁ KOMPLIKACE



FATÁLNÍ PLICNÍ EMBOLIE



Komprese

Má tři významné funkce:

1. analgetický efekt (když pacient oblékne kompresivní punčochu, okamžitě ustupuje bolest končetiny),
2. protiedematózní efekt,
3. zrychlení toku krve hlubokým žilním systémem - zvýší adhezi trombu ke stěně a uspiší rekanalizaci trombu.

Kompresivní léčbu aplikujeme, dokud končetina oteká - tedy cca tři měsíce až rok. V prvních dnech je třeba mít kompresi po celých 24 hodin a odkládat ji pouze na sprchování.

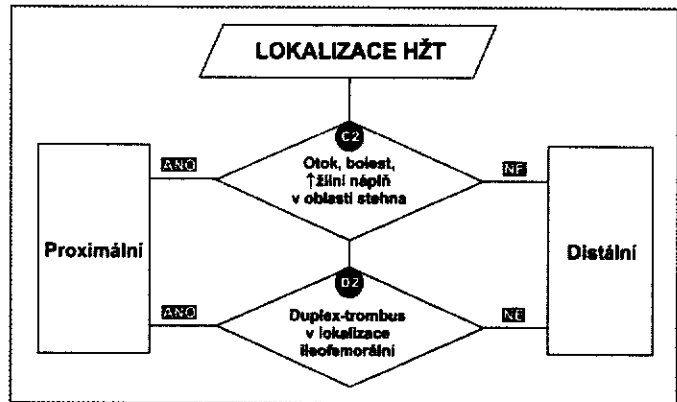
Je důležité, aby kompresivní léčba byla prováděna správně. Stisk končetiny musí být graduovaný - maximální nad kotníkem a postupně klesající směrem nahoru do třísla. Pokud použijeme bandáž elastickým obinadlem, jsou nejvhodnější obinadla kohezivní a krátkotažná. S obinadlem nešetříme - pro bandáž ke kolenu je třeba nejméně 10 m, tj. dvě balení, pro bandáž do třísla 25 až 30 m, tj. pět až šest balení obinadla, u obězních pacientů i více. Vážíme od špiček prstů a snažíme se přitom o graduovaný stisk - nad kotníkem klademe obtáčky hustěji, čímž vytváříme větší tlak, směrem nahoru tvoříme obtáčky řidší. Nejčastější chybou je bandáž nedostatečným počtem obinadel, která začíná v polovině nártu, mezi jednotlivými obtáčkami jsou mezery, kterými prosvítá kůže a bandáž je tak volná, že po několika krocích sklouzne ke kotníku!

Požadovaného graduovaného stisku lépe docílíme kompresivními punčochami. Lze použít punčochy II. kompresivní třídy (stisk nad kotníkem 30 torrů), někteří autoři doporučují spíše III. kompresivní třídu (stisk nad kotníkem 40 torrů). Důležitý je i výběr správné velikosti z 12 vyráběných. Ne všechny elastické punčochy dostupné na českém trhu jsou pro léčbu HŽT vhodné. Při výběru se orientujeme přítomností Hohensteinského atestu, kterým jsou v Evropě označovány správně - léčebné - kompresivní punčochy.

V retrospektivní studii, v níž bylo po dobu šesti let sledováno 194 pacientů s proximální HŽT, bylo zjištěno, že nošení kompresivních punčoch více než dvojnásobně snížilo výskyt posttrombotického syndromu (47 procent ve skupině bez punčoch, 20 procent ve skupině s punčochami) (Brandjes et al., 1997). Výsledky meta-analýzy efektu užití kompresivních punčoch jsou uvedeny na obr. č. 3.

Chůze

Může pacient s akutní HŽT chodit? V minulosti (na některých pracovištích dosud) byl u pacientů s HŽT nařizován přísný klid na lůžku z obavy, že chůze zvýší riziko fatální plicní embolie. Výsledky posledních studií naopak ukazují, že chůze je v léčbě HŽT stejně důležitá jako antikoagulační terapie. Nezbytnou podmínkou je samozřejmě důsledná kompresivní léčba. Pacienti s HŽT, kteří jsou správně léčeni nízkomolekulárním heparinem, kompresivní terapií a chůzí, mají nižší počet fatálních plicních embolií ve srovnání s pacienty léčenými jinými metodami. V klinické randomizované a kontrolované studii bylo sledováno v průběhu tří let 929 pacientů s iliovými, stehenními i lýtkovými trombózami, kteří byli léčeni nízkomolekulárním heparinem, kompresí a chůzí bez omezení (600 až 12 000 m denně). Pouze tři pacienti (0,3 procent) zemřeli na plicní embolii (Parsch et al., 1999). Tento fakt potvrzuje i shrnutí z dalších literárních pramenů.



Perorální antikoagulancia (POA)

Na léčbu perorálními antikoagulantii převádíme pacienty po několika dnech léčení heparinem, jakmile začnou ustupovat klinické známky trombózy (otok a bolest). V současné době je na našem trhu k dispozici etylbiscumacetát (preparát Peletan) s rychlým nástupem i odezdním účinkem (24 až 48 hodin) a warfarin (preparáty Warfarin a Lawarin), u něhož nástup a odezdní účinku trvá několik dní.

Jak terapii antikoagulancii zahajujeme?

Při terapii Peletanem podáváme 1. den 3krát 1 tbl., 2. den 2krát 1 tbl., 3. den kontrolujeme INR a dále dávku upravujeme podle INR, které je nutno sledovat při nastavování léčby jedenkrát denně, dlouhodobě potom jedenkrát týdně. Při terapii warfarinem podáváme 1. den 3krát 1 tbl. (3 nebo 5 mg - většinou se orientujeme podle hmotnosti pacienta), 2. den 2krát 1 tbl., 3. den kontrolujeme INR a další dávku upravujeme podle aktuální hodnoty. INR sledujeme během nastavování jedenkrát denně, dlouhodobě potom alespoň jedenkrát měsíčně. Při správné léčbě antikoagulantii z důvodu HŽT či plicní embolie má být INR mezi dva až tři. Je nutno říci, že vnímavost vůči efektu antikoagulantii je velice variabilní a nelze ji předem odhadnout. Vzácně se můžeme setkat s warfarinovou rezistencí - u těchto pacientů se ani při vysokých dávkách warfarinu (15 až 20 mg denně) nepodaří docílit léčebného rozmezí INR. Potom pacienty převádíme na terapii Peletanem, při níž dosáhneme účinného INR během dvou dnů.

Jak dlouho má terapie perorálními antikoagulantii trvat?

Pokud je možnost kontroly duplexní sonografií, potom podáváme antikoagulancia, dokud jsou patry známky přítomnosti trombu v žile. V případě, že nedojde k regresi trombu v žile ani po roce antikoagulační léčby, pak ji vysazujeme.

Orientačně lze odhadnout délku antikoagulační léčby podle následujícího schématu:

- distální HŽT tři měsíce,
- proximální HŽT šest měsíců,
- ileofemorální HŽT 12 měsíců,
- plicní embolie 12 měsíců.

U pacientů s recidivujícími HŽT nebo plicními emboliemi, u pacientů s prokázanou kombinovanou trombofilní poruchou (defekt tří a více fakto-

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Podezření na HŽT bývá někdy vysloveno i při některých z následujících onemocnění, odlišit je někdy lze již pečlivou anamnézou a fyzikálním vyšetřením.

Nejčastější záměna bývá s:

- povrchní tromboflebitidou (červený zatvrdlý bolestivý pruh v průběhu povrchní žily či varixu),
- dekompenzací gonartrózy, Bakerovou cystou (otok kolene a podkolenní jamky; bolestivost typicky při chůzi ze schodů),

● zánětlivou celulitidou bérce (kůže vzhledu pomerančové kůry s erytémem, prosáknutím a bolestivostí na bérce, s maximem ventrálně, často i cirkulárně, většinou v terénu chronické žilní nedostatečnosti),

- svalovým hematomem (nejčastěji v lýtkových svalech, často anamnéza traumatu či antikoagulační terapie, bezpečně odlišení duplexním sonem),
- kořenové dráždění při LS syndromu (Lassegue pozitivní, při současné flexi v kolenu mizí bolestivost lýtky při dorzální flexi),

● zánětem Achillovy šlachy (palpační bolestivost a otok pouze v místě šlachy),

- lymfatickým otokem stehna (typicky plastická konzistence otoku, anamnéza aktinoterapie - otok se může vyvinout během několika dní, ale i s časovým odstupem měsíců či let, tumorózní infiltrace inguinálních uzlin),
- dekompenzovaným posttrombotickým syndromem (anamnéza těžší chronické žilní nedostatečnosti, asymetrický nebo bolestivý otok, po nočním klidu na lůžku vždy výrazně ustoupí či zmizí).

Rozdíly mezi nízkomolekulárním a nefrakcionovaným heparinem

	Nízkomolekulární heparin	Nefrakcionovaný heparin
vyučování	ledvinami	játry
prevence	s.c. 1 krát denně	s.c. 2- až 3krát denně
léčba	s.c. 1- až 2krát denně	i.v. kontinuálně 24 hodin
monitorování během prevence	ne	ne
monitorování během léčby	ne	ano
heparinem indukovaná trombocytopenie	méně častá	častější
heparinem indukovaná osteoporóza	?	+

rů) a u homozygotů pro trombofilní poruchu je indikována trvalá antikoagulační léčba.

Čím může být účinek antikoagulační léčby ovlivněn?

Na interakci POA s řadou jiných léků (některá ATB, psychofarmaka, statiny, amiodaron) je většinou upozorněno v příbalovém letáku. Méně známým faktem je, že s účinkem POA interferují i některé potraviny. Je to dáno větším obsahem vitamínu K, který antikoagulační účinek snižuje. Jedná se zejména o listovou zeleninu (orientačně - čím tmavěji zelená barva, tím vyšší obsah vitamínu K), zelený čaj, panenský olivový olej. Neznamena to ovšem, že by pacient měl tyto potraviny vyloučit ze svého jídelníčku zcela, podstatné spíše je, aby přísun vitamínu K byl při léčbě POA vyrovnán. Alkohol také mění účinek antikoagulačních - akutní příjem jej zvyšuje, chronický snižuje.

Kdy antikoagulační nepodáváme?

Absolutní kontraindikací PAO je těhotenství (teratogenní efekt, riziko krvácení do plodu), v tom případě podáváme po celou dobu těhotenství preventivní dávku nízkomolekulárního heparinu. Dále jsou to stavy s přítomností zdroje krvácení, které by mohlo být při antikoagulační fatální, jako například floridní vřed žaludku, čerstvá CMP (krvácivá i ischemická) nebo stavy se spontánním prodloužením INR (jaterní cirhóza) či těžká trombocytopenie. Nekrvácející maligní tumory naopak kontraindikací PAO nejsou.

Katetrizace

K intervenčnímu řešení jsou indikováni pacienti s akutní masivní ileofemorální trombózou do 10 dnů od vzniku příznaků trombózy. V takovém případě provedeme nejprve kontrastní flebografií k ozřejnění nálezu. Pokud jsou u pacienta přítomny kontraindikace trombolýzy (například floridní vředová choroba, dekompenzovaná hypertenze, krvácení do CNS v posledním roce, operační výkon v posledním měsíci, katetrizace tepny v posledním týdnu, hemoragická diatéza), je indikována chirurgická trombektomie.

V opačném případě provádíme lokální trombolýzu katetrem zavedeným přímo do trombu. Při neúspěchu trombolýzy - pokud přetrvává obliterace více než 50 procent lumen žíly - je následně provedena ještě žilní PTA, event. s implantací stentu. V případě vylučování trombu je pacient z důvodu vysokého rizika plicní embolie při trombolýze zajištěn implantací intrakaválního filtru. Všechny tyto výkony samozřejmě patří do rukou specializovaného pracoviště.

Ambulantní léčba

V posledních letech se HŽT stala diagnózou, pro kterou není nutno pacienta vždy hospitalizovat, je možno léčit ji i ambulantně. Situace je usnadněna i tím, že od 1. července 2003 jsou zdravotními pojišťovnami plně hrazeny nízkomolekulární hepariny i pro ambulantní pacienty s diagnózou HŽT prokázanou sonograficky.

Jaké jsou podmínky ambulantní léčby HŽT?

1. Compliance je naprosto nejdůležitější - pacient musí být schopen spolupráce s lékařem, pochopit principy tromboembolického onemocnění, jeho léčby a komplikací. Samozřejmě musí mít o ambulantní léčbu zájem a dávat jí přednost před hospitalizací.
2. Pacient musí být schopen sám si aplikovat injekce nízkomolekulárního heparinu nebo mít zajištěnou jejich aplikaci spolehlivou osobou.
3. U pacienta musí být v případě komplikací možnost okamžitého převozu do nemocnice.
4. U pacienta nesmí být přítomny klinické známky embolizace do plic.
5. Pacient nesmí trpět jiným závažným onemocněním, které by zvyšovalo riziko komplikací (floridní vředová choroba, jaterní selhání, malignita, anemie z nejasné příčiny).

Jak postupujeme, pokud se rozhodneme pro ambulantní léčbu HŽT?

1. Provedeme základní interní vyšetření a odběr krve na krevní obraz včetně trombocytů, INR a APTT.
 2. Určíme dávkování nízkomolekulárního heparinu podle hmotnosti pacienta. Po instrukcích a pod dohledem sestry si pacient sám aplikuje první injekci.
 3. Pacient si přímo v ordinaci oblékne správnou kompresivní punčochu (II. či III. kompresní třída) - stehenní či podkolenní podle výše trombózy. Pokud není kompresivní punčocha k dispozici, naučíme pacienta dokonale bandážovat končetinu kompresivními obinadly.
 4. Pacient dostane podrobnou lékařskou zprávu s nálezem, výsledky, s přesným popisem léčby v následujících dnech a datem příští kontroly. Zpráva musí obsahovat i telefonní číslo, kde pacient může po celých 24 hodin konzultovat případné nejasnosti či komplikace. Pacient musí vědět, do které nemocnice se nechat odvézt, pokud by byla nutná hospitalizace.
- Bezpečnost ambulantní léčby HŽT byla ověřena v mnohých srovnávacích studiích (Boccalon et al., 2000, Koopman et al., 1996, Levine et al., 1996).
- Výsledky meta-analýzy srovnávající léčbu za hospitalizace a léčbu ambulantní jsou uvedeny na obr. č. 4.

Hospitalizace

V případě, že ambulantní léčba HŽT není možná či vhodná, přistupujeme k hospitalizaci. Terapie se potom řídí běžnými zásadami - po základním interním vyšetření a odběrech zahajujeme terapii nízkomolekulárním (event. nefrakcionovaným) heparinem, aplikujeme bandáž elastickým obinadlem či kompresivní punčochy (antiembolické nestačí!) a pacienta neomezujeme v chůzi. Po ústupu klinických známek převádíme na léčbu perorálními antikoagulanty.

ZÁVĚREČNÉ SHRnutí

Hluboká žilní trombóza je časté onemocnění, se kterým se může setkat prakticky každý lékař. Pokud není správně a včas léčena, může bezprostředně ohrozit pacienta na životě plicní embolií či omezit jeho kvalitu života vznikem bércevého vředu v odstupu několika let. V diagnostice HŽT je velkým přínosem nyní již rozšířené použití duplexní sonografie, čímž ale nijak neklesá na významu pečlivá anamnéza a fyzikální vyšetření. V terapii je nyní již běžně používán nízkomolekulární heparin - tato léčba je stejně účinná, ale bezpečnější a pohodlnější než podávání klasického nefrakcionovaného heparinu. Pacienti s touto diagnózou je možno za určitých podmínek léčit i doma, horkou novinkou je hrazení nízkomolekulárních heparinů zdravotními pojišťovnami pro ambulantní léčbu HŽT. V neposlední řadě dnes již konečně pro pacienty neznamena diagnóza HŽT několikadenní imobilizaci na lůžku, chůze se stala naopak jedním z hlavních terapeutických mechanismů. Účinnost a bezpečnost těchto léčebných postupů byla ověřena metodami medicíny prokázaných faktů.

MUDr. Zdislava Kasalová,
angiologická ambulance II. interní kliniky FN KV, Praha,
MUDr. Zdislava Kasalová jr.,
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha,
doc. MUDr. Pavel Kasal, CSc. a MUDr. Aleš Janda,
ústav lékařské informatiky 2. LF UK, Praha