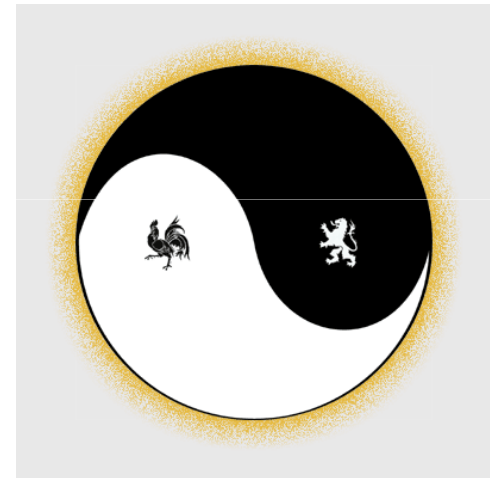


Hogyan olvassunk kritikusán orvosi irodalmat?

(Hogyan írjunk kritikusán orvosi cikkeket?)



Dr. Prohászka Zoltán

Az MTA doktora

Semmelweis Egyetem

Belgyógyászati és Hematológiai Klinika

2023-05-25

Prohaszka.zoltan@med.semmelweis-univ.hu

Az orvosi irodalom kritikus értékelése

- Általános jártasság, tájékozottság nem nélkülözhető
- Minden cikket érinthetnek hibák és/vagy hiányosságok
- A leggyakoribb hibák a mintavételezés, a módszertan és az értékelés kapcsán lépnek fel
 - Power, bias
 - Reprodukálhatóság, érzékenység, minta stabilitása
 - Túl- vagy alulértékelés, általánosíthatóság
- A-típusú (elsőfajú, fals pozitív, α) hiba: nincs valós összefüggés, de úgy értékeljük, hogy van
- B-típusú (másodfajú, fals negatív, β) hiba: van összefüggés, de úgy értékeljük, hogy nincs

Az értékelés alapvető szempontjai

- *Volt-e a vizsgálatnak világos kérdése, és adott-e arra választ?*
- *Jól meg volt-e tervezve a vizsgálat? Az adatközlést, értékelést és interpretálást az elvárható részletességgel, gondossággal hajtották-e végre?*
- *Ha igen, a kapott eredmények fontosak-e tudományos/orvosi szempontból? Van-e biológiai értéke/értelme is a vizsgálatnak, vagy csak „statisztikailag szignifikáns” adatok gyűjteménye?*

Az orvosi irodalom értékelése: részletes szempontok I.

- Rápillantás (Cím és absztrakt)
 - A vizsgálat típusa, elrendezése kiderül?
 - Az absztrakt strukturált?
 - Az alapkérdés, módszertan, eredmények és értékelés kiderül?
 - Szerzők, munkahely és megjelenés ideje

Az orvosi irodalom értékelése: részletes szempontok II.

- Bevezetés
- A bevezetés egyetlen és fő célja a vizsgálat kérdésének (**hipotézis**) **megvilágítása** (Röviden!!)
- Egy cikk-egy fő kérdés (maximum kettő)
 - Kerülendő a többféle betegség és végpont, sok marker, sok alcsoport összegyűrése
 - Különösen kerülendő az eset-kontrollos és kohorsz vizsgálatok összegyűrése
- Meg kell világítani a bevezetőben:
 - A **szakma állását** ma (de csak azokban a pontokat, amelyek szűken mérve a kérdéshez tartoznak)
 - A **nyitott kérdéseket**, az ismeretlen területet (amivel foglalkozni akarunk)
 - Rá kell világítani, hogy miért **logikus azt a kérdést feltenni**, amit a cikkben feltettünk
 - Ha van **saját/független közölt adat(unk)** ami rámutat a kérdés jogosságára, akkor azt be kell mutatni
 - És **a kérdést valóban fel is kell tenni**, vagyis a hipotézist le kell írni
- Az nem hipotézis, hogy valamit még nem vizsgáltak, és ezért mi majd megvizsgáljuk. A hipotézisnek alátámasztottnak kell lennie, ez az igazi művészet a bevezető írásában
- A bevezető végén kell leírni, hogy milyen stratégiát választottunk a kérdés megválaszolására
 - Vizsgálat elrendezése, rövid módszertana, menete, (eredménye)

Az orvosi irodalom értékelése: részletes szempontok III.

- Betegek és módszerek
- A kérdésnek megfelelő vizsgálati típus megválasztása
 - In vitro kísérlet (molekulák, sejtek, sejtvonalak, szubcelluláris rendszerek, stb)
 - Állatkísérletek
 - Klinikai vizsgálatok (esetközlés, eset-sorozat, eset-kontroll, kohorsz)
 - Időbeliség (keresztmetszeti, követéses)
- Beválogatási és kizárási kritériumok, betegség- és esemény definíciók, ezekkel kapcsolatos mérési- és adatrögzítési módszertan
- Mérési módszerek (referencia, analitikai tulajdonságok, megfelelőség, reprodukálhatóság, stb.)
- Statisztikai módszertan kiválasztása, előzetes számítások bemutatása (eloszlások elemzése, power analízis, stb.).
- Miért pont akkora a vizsgálat, amekkora?

Az orvosi irodalom értékelése: részletes szempontok IV.

- Eredmények
- Az **eredmények leírása** megfelel-e a feltett kérdéseknek és a választott vizsgálati elrendezésnek?
- Az ábrák és táblázatok **önmagukban** értelmezhetőek-e?
- Megismerhetők-e a vizsgálati csoportok **alapvető jellemzői**, ezeket összehasonlították-e, és ha volt eltérés történt-e analízis a zavaró hatás kiküszöbölésére?
- Tartalmaz-e **részletes adatokat** az eredmények rész (esetszámok, mért változók átlaga, varianciája, események száma, standardizált esemény-ráták)
- Az összefüggések, különbségek biológiai relevanciája megfelelő-e?
- A közölt összefüggések elegendően **erősek-e**? (alacsony p értékek, szűk konfidencia tartományok, kis szórás, vagyis a véletlen hatása kizárható-e)
- A **többszörös összehasonlításból** származó veszélyekre megfelelően reagáltak-e a szerzők (Bonferroni korrekció, az összehasonlítások számának korlátozása a hipotézisben feltett kérdésre)
- Utólagos **power** számítás

Az orvosi irodalom értékelése: részletes szempontok V.

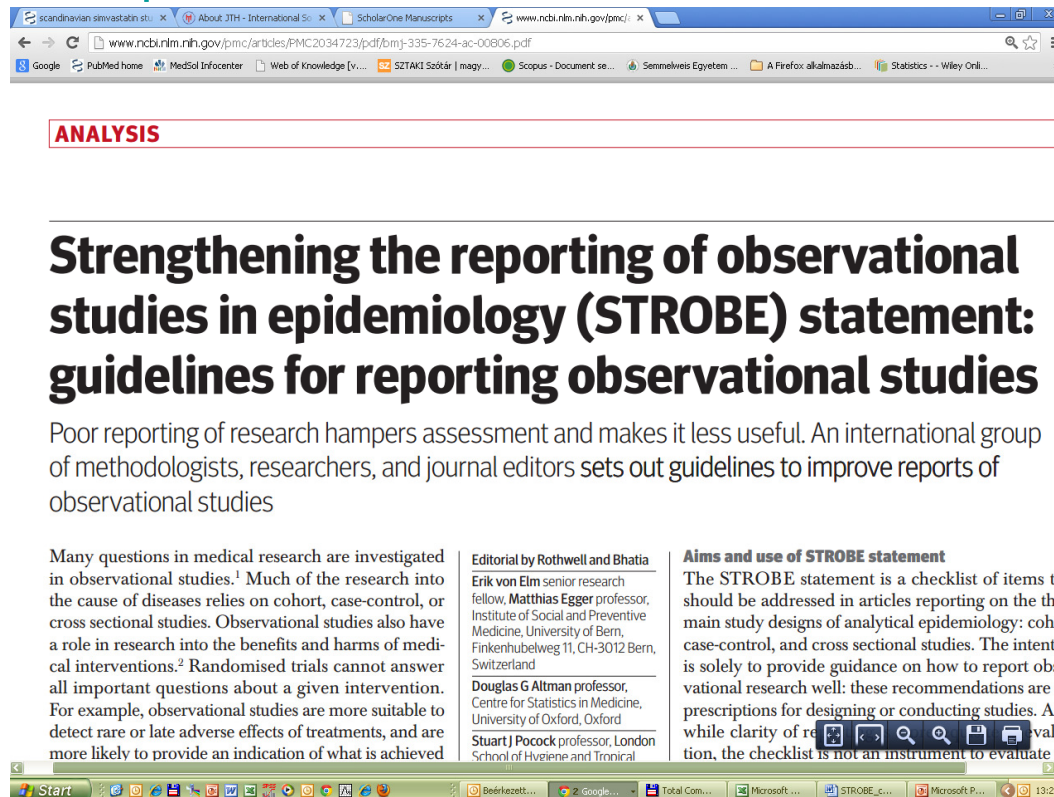
- **Diszkusszió, értékelés**
- Összegzés, újdonság
- Válasz a feltett kérdésekre
- Az eredmények kritikus értékelése az addigi ismeretek tükrében teljes körűen megtörtént-e? Hihető, alátámasztott, lényeges-e az eredmény?
- Felfűzhető-e az új eredmény a már elérhető ismeretek logikai láncára?
- Van-e gyakorlati következménye az eredményeknek? Van-e határozott állásfoglalás ezzel kapcsolatban?
- A vizsgálat esetleges hibáit, torzításait, korlátait felsorolták-e a szerzők?

Az orvosi irodalom értékelése: részletes szempontok VI.

- **Ismételt vizsgálatok azonos eredményre vezettek?**
- Megerősítő eredmények közlése (replika vizsgálatok)
 - Publikációs krízis, „non-reproducible science”
- Negatív vagy cáfoló eredmények közlése
- Az új ismeret visszahatása a korábbi eredményekre
- „Tanulhatjuk Semmelweistől pl. azt, hogy orvosi hibáinkat ne rejtjük véka alá...«el kell ismernem, hogy Isten tudhatja csak azoknak a számát, akik miattam túl korán sírba kerültek»” ...« Ami Wienben igaz, az az egész világon igaz »» (Kelemen Endre Semmweis emlékelőadása, 1990)

STROBE

- **Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies**
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2034723/pdf/bmj-335-7624-ac-00806.pdf>



The screenshot shows a web browser window with the URL www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2034723/pdf/bmj-335-7624-ac-00806.pdf. The page content includes a red header with the word "ANALYSIS", the title "Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies", and a sub-header "ANALYSIS". The main text begins with "Poor reporting of research hampers assessment and makes it less useful. An international group of methodologists, researchers, and journal editors sets out guidelines to improve reports of observational studies". Below the main text, there are three columns of text: "Many questions in medical research are investigated in observational studies...", "Editorial by Rothwell and Bhatia" (listing Erik von Elm, Matthias Egger, Douglas G Altman, and Stuart J Pocock), and "Aims and use of STROBE statement" (describing the checklist's purpose).

ANALYSIS

Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies

Poor reporting of research hampers assessment and makes it less useful. An international group of methodologists, researchers, and journal editors sets out guidelines to improve reports of observational studies

Many questions in medical research are investigated in observational studies.¹ Much of the research into the cause of diseases relies on cohort, case-control, or cross sectional studies. Observational studies also have a role in research into the benefits and harms of medical interventions.² Randomised trials cannot answer all important questions about a given intervention. For example, observational studies are more suitable to detect rare or late adverse effects of treatments, and are more likely to provide an indication of what is achieved

Editorial by Rothwell and Bhatia
Erik von Elm senior research fellow, Matthias Egger professor, Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Finkenhubelweg 11, CH-3012 Bern, Switzerland
Douglas G Altman professor, Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford
Stuart J Pocock professor, London School of Hygiene and Tropical

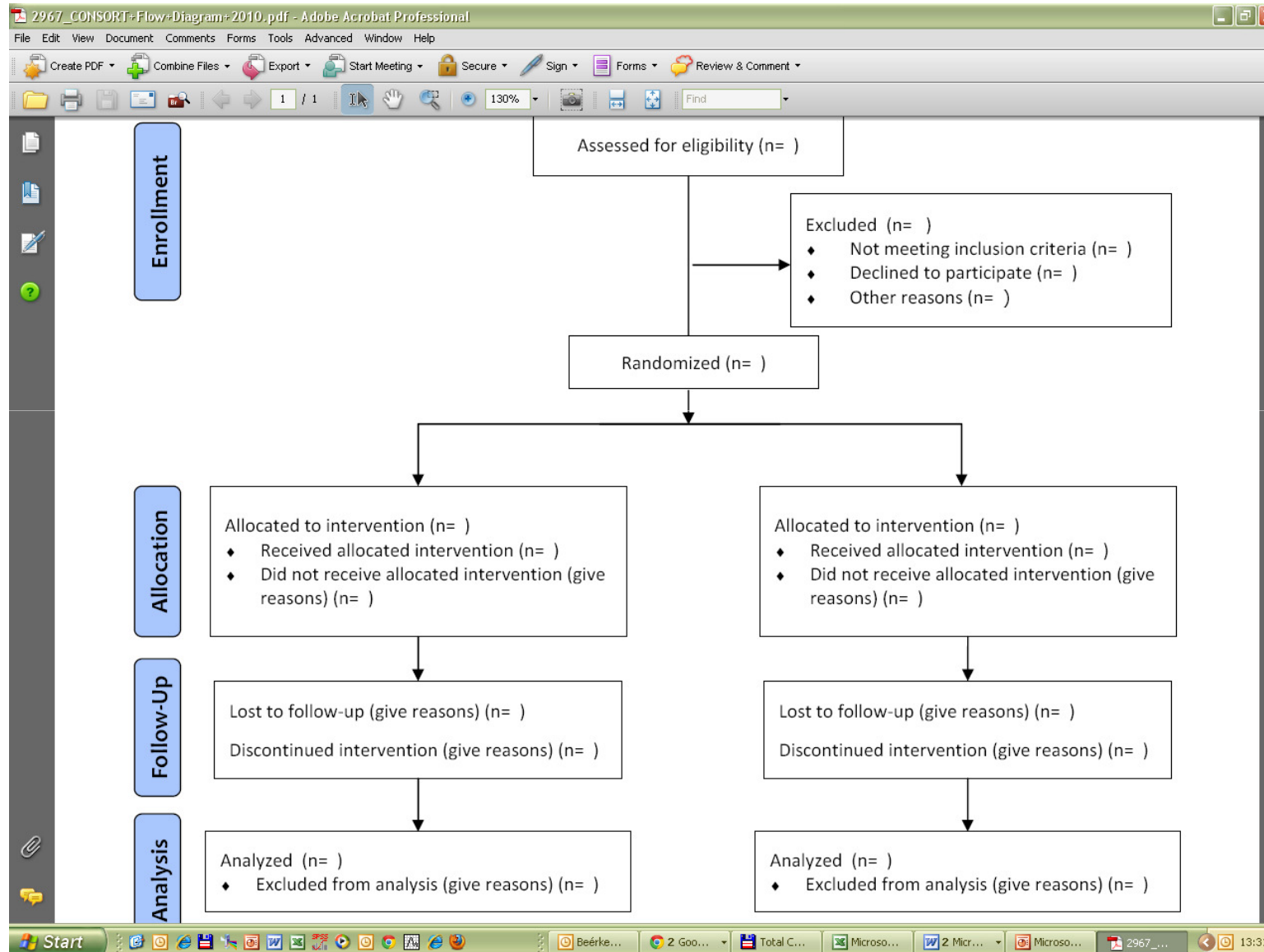
Aims and use of STROBE statement
The STROBE statement is a checklist of items that should be addressed in articles reporting on the three main study designs of analytical epidemiology: cohort, case-control, and cross sectional studies. The intent is solely to provide guidance on how to report observational research well: these recommendations are prescriptions for designing or conducting studies. Although clarity of reporting is essential for evaluation, the checklist is not an instrument to evaluate

CONSORT

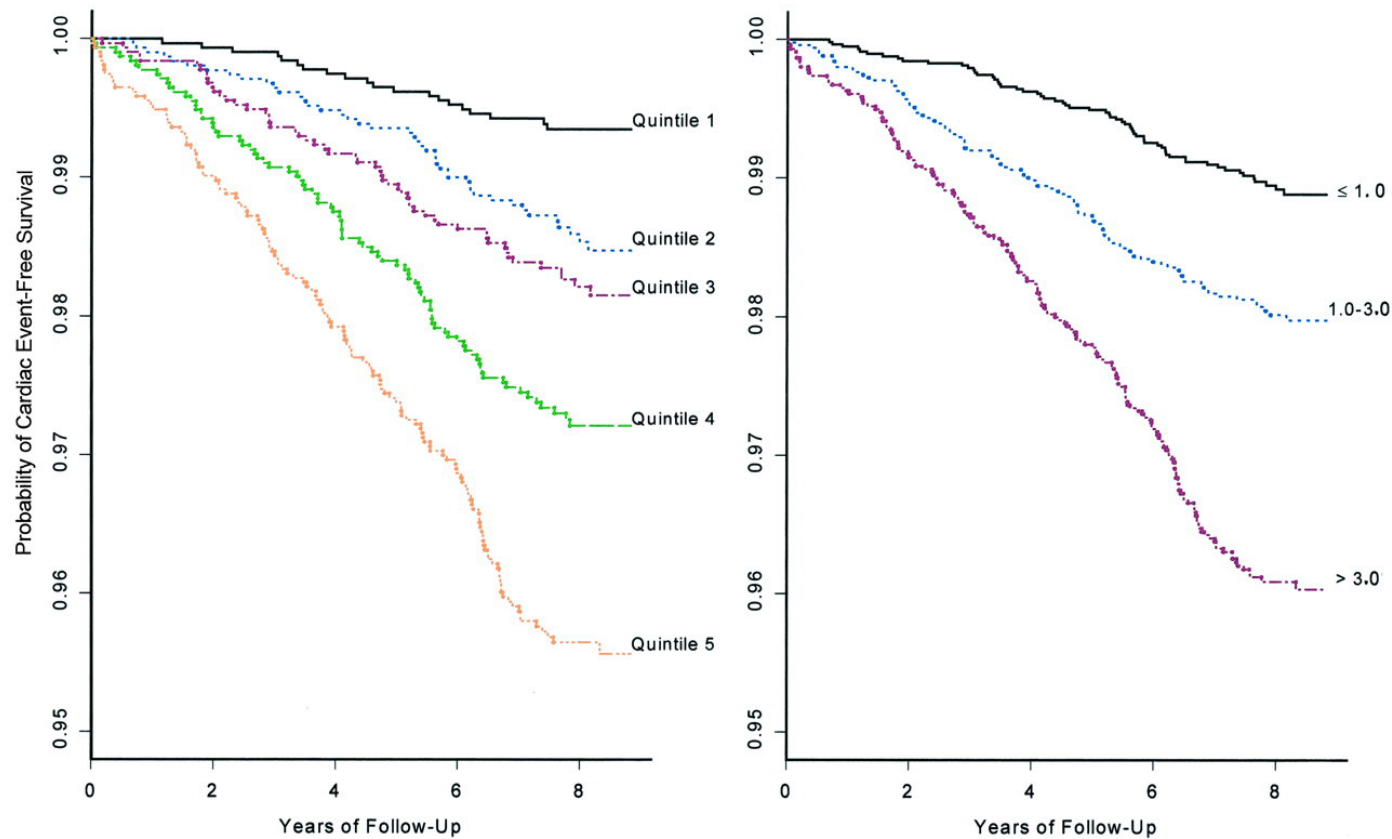
- <http://www.consort-statement.org/>
- CONSolidated Standards of Reporting Trials
- The CONSORT Statement is intended to improve the reporting of a randomized controlled trial (RCT), enabling readers to understand a trial's design, conduct, analysis and interpretation, and to assess the validity of its results.

Klinikai vizsgálati flow-chart

(természetesen nem csak randomizált esetben...)



Példák 1: összefüggés túlértékelése (biológiai vs. statisztikai szignifikancia)



Ridker, P. M *Circulation* 2003;107:363-369

Rossz vizsgálatok túlértékelése: Egy egész pályaudvar lett vakvágány...

Journal of Infection (1995) 30, 121–128

***Chlamydia pneumoniae*: Risk Factors for Seropositivity and Association with Coronary Heart Disease**

M. A. Mendall¹, D. Carrington², D. Strachan³, P. Patel¹, N. Molineaux¹, J. Levi¹, T. Toosey¹, A. J. Camm⁴ and T. C. Northfield¹

Divisions of ¹Biochemical Medicine, ²Virology, ³Public Health Science, and ⁴Cardiological Sciences, St George's Hospital Medical School, London, U.K.

Accepted for publication 8 April 1994

Background: Two studies have suggested that seropositivity for *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) is a risk factor for coronary heart disease (CHD) but the association remains tenuous. Further data is required in other populations to consolidate this observation.

Aims: Initially to determine descriptive risk factors for *C. pneumoniae* seropositivity in a general population sample and subsequently to examine the relation of seropositivity for this organism to CHD for the first time in a British population.

Setting: A single general practice health screening clinic and a cardiology clinic involving patients predominantly residing in south London and Surrey.

Subjects: 210 consecutive caucasian men (62%) and women (38%) aged 18–79 including 67 men aged 45–65. This latter group acting as controls were then also compared with 103 consecutive males aged 45–65 with angiographically confirmed coronary heart disease.

Methods: A questionnaire was administered by a research nurse and serum was analysed for IgG and IgA against *C. pneumoniae* and other *Chlamydiae* by a microimmunofluorescence test. Serum was said to be low positive at a specific IgG antibody titre of 16–32, and high positive if 64 or greater.

Results: Amongst the general practice health screening clinic population 14 subjects (7%) were excluded due to possible cross-reactivity with other *Chlamydia* species (predominantly *C. trachomatis*). Of the remaining 196 subjects, 12 (6%) had

Start | Beérkezett... | 2 Google... | Total Com... | Microsoft... | 2 Microso... | 2 Microso... | 16:25

Példák 2: Selection bias...incidence bias

The screenshot shows a web browser window with the address bar containing a URL from 'ac.els-cdn.com'. The page title is 'Chlamydia pneumoniae: Association with Coronary Heart Disease' and the page number is 122. The article text discusses serological evidence of previous infection and the Helsinki heart study. It mentions that controls were included with the cases from the cardiac clinic, and some were self-referrals to a health screening clinic. A section titled 'Cardiology clinic subjects' describes the recruitment of 103 cases. The 'Methods' section is partially visible at the bottom.

122 **Chlamydia pneumoniae: Association with Coronary Heart Disease**

population samples have serological evidence of previous infection at a low titre.⁴ A smaller proportion without overt disease have greatly elevated IgG and IgA antibody titres at a level seen in the subjects with acute illness from whom the organism may be isolated. Serological follow-up suggests that following reinfection or re-activation antibody titres fall to normal usually within a few months, although in some cases this can take several years.⁵ In the Helsinki heart study, some individuals had chronically raised antibody titres over a 5-year period. For IgA, which is taken to be a marker of chronicity, 8% of controls were seropositive at the beginning and end of this period.⁶ Men have a higher seroprevalence than women from middle age onwards, possibly related to smoking, which has been proposed as a risk factor for the infection.¹

An association of raised antibody titres of *C. pneumoniae* with coronary heart disease (CHD) has been reported by two different groups of investigators.^{7,8} Furthermore one of these groups of investigators has reported an association with circulating immune complexes containing components of the organism.⁶ These studies have been criticised due to the way in which different aspects of the antibody response have been chosen to give statistically significant results and for the possibility of selection bias arising from comparison of hospitalised cases with community controls, with inadequate control of confounding variables.^{9,10}

included with the cases from the cardiac clinic. Those who were not investigated further or who had negative investigations were included as controls. Of the 67 controls 23 were called up at random (74% response rate), 14 were opportunistically recruited whilst attending their GP for some other reason and 30 were self-referrals to a health screening clinic.

Cardiology clinic subjects

One hundred and three consecutive males with either angiographically proven coronary heart disease (one or more stenoses of >70% of one of the main coronary arteries) or an ECG and cardiac enzyme documented myocardial infarction (according to the WHO criteria) attending a cardiology clinic were recruited as cases. Patients were referred to this clinic from all over Surrey and south London. Nine of the cases were recruited from the general practice health screening clinic, two of them having newly discovered ischaemic heart disease. Of these 103 cases, 21 had had an MI, 52 an MI followed by angina, and 30 angina with no evidence of MI. Twelve subjects had undergone coronary artery bypass grafting.

Methods

Little is known about the risk factors for *C. pneumoniae*. All subjects completed a questionnaire in the clinic. This

Példák 3. Alulméretezett vizsgálat

Table 3. Characteristics of cases and controls in CASE-CONTROL STUDY

	Controls overall (n=64)	Cases overall (n=100)
Age 45-49	21(33%)	19(19%)
50-54	16(25%)	18(18%)
55-59	13(20%)	28(28%)
60-65	14(22%)	35(35%)
Ever smoked	43(67%)	79(79%)
Pack years (mean)	21	29
Social class		
I/II	27(42%)	28(28%)
III/IV	26(41%)	40(40%)
IV/V	11(17%)	32(32%)
History of hypertension	9(14%)	33(33%)
Family history	14(22%)	48(48%)
History of diabetes	0	9(9%)
<i>C. pneumoniae</i> titre:		
negative	33(52%)	33(33%)
16	20(31%)	37(37%)
32	8(13%)	8 (8%)
64	0	6 (6%)
128	1(1.6%)	9 (9%)
256 or above	2(3.1%)	7 (7%)
	4.7%	22%
<i>C. pneumoniae</i> IgA detected:		
subjects with IgG titres of 16-32% of all subjects	5(7.8%)	6 (6%)
subjects with IgG titres of 64+ (% of all subjects)	1(1.6%)	15(15%)
	9.4%	21%

A significant association of coronary heart disease with *C. pneumoniae* seropositivity was first reported from Finland by Saikku⁷ and later confirmed in the U.S.A. by Thom.⁸ The stronger relation with high positive titres that we describe was found by Saikku,⁷ but not by Thom.⁸ All the studies used the same microimmunofluorescence test, although the cut-off points for significant titres differs between studies. The Thom study yielded an odds ratio of 2.6 at a titre of 8 and above (i.e. any detectable antibody response), comparable with both our own study and that by Saikku for low positive sera. The odds ratio in our study for an IgG titre of 64 or above (approximately 7.0) is similar to the odds ratio reported by Saikku for high positive sera, although there were fewer high positive cases and controls in our study. We also assessed in a limited manner the relation with specific IgA titres. It has been suggested that IgA titres indicate persistence of active infection. This supported the relation with *C. pneumoniae* IgG, by showing that the more strongly positive the IgG titre the more likely there is to be a detectable specific IgA response.

We are aware of the potential criticism that this was a small study comparing cases referred from a wider area than for controls recruited from a single general practice although all were in the catchment area of our hospital. Selection bias could have resulted either from a spuriously low prevalence *C. pneumoniae* infection among controls or a spuriously high seroprevalence among cases. How-

prevalence rates of *C. pneumoniae* in the U.K. However, the seroprevalence rate amongst the controls with a titre

Ismeretek összegzése: meta-analízis

The screenshot shows the Adobe Acrobat Professional interface. The title bar reads 'JRW50013.pdf (SECURED) - Adobe Acrobat Professional'. The menu bar includes File, Edit, View, Document, Comments, Forms, Tools, Advanced, Window, and Help. The toolbar contains various icons for document manipulation. The main content area displays the title 'Effects of Antibiotic Therapy on Outcomes of Patients With Coronary Artery Disease' and the subtitle 'A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials'. The authors listed are Richard Andrews, MD; Jeffrey S. Berger, MD; and David L. Brown, MD. The text begins with 'INFECTION WITH CHLAMYDIA PNEUMONIAE has been serologically, pathologically, and clinically associated with the initiation and progression of atherosclerosis as well as the development of coronary heart disease. 1-18 Given the prevalence of C pneumoniae infection 19 and the considerable global burden of coronary artery disease (CAD), a causal link between the 2 may have important public health implications. Specifically, the use of antibiotics effective against this pathogen could become an important treatment option. 20-23 Numerous clinical trials have examined whether treatment of C pneumoniae is beneficial in the secondary prevention of events in patients with stable and unstable CAD, but results have been inconsistent. We therefore conducted a systematic review and meta-analysis of all published randomized clinical trials that evaluated the effect of antichlamydial antibiotic treatment on outcomes of patients with CAD.'

Context Although *Chlamydia pneumoniae* infection has been associated with the initiation and progression of atherosclerosis, results of clinical trials investigating antichlamydial antibiotics as adjuncts to standard therapy in patients with coronary artery disease (CAD) have been inconsistent.

Objective To conduct a meta-analysis of clinical trials of antichlamydial antibiotic therapy in patients with CAD.

Data Sources The MEDLINE and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched from 1966 to April 2005 for English-language trials of antibiotic therapy in patients with CAD. Bibliographies of retrieved articles were searched for further studies. Presentations at major scientific meetings (2003-2004) were also reviewed. Search terms included *antibacterial agents, myocardial infarction, unstable angina, and coronary arteriosclerosis*.

Study Selection Eligible studies were prospective, randomized, placebo-controlled trials of antichlamydial antibiotic therapy in patients with CAD that reported all-cause mortality, myocardial infarction, or unstable angina. Of the 110 potentially relevant articles identified, 11 reports enrolling 19 217 patients were included.

Data Extraction Included studies were reviewed to determine the number of patients randomized, mean duration of follow-up, and end points. End points of interest included all-cause mortality, myocardial infarction (MI), and a combined end point of MI and unstable angina.

Data Synthesis Event rates were combined using a random-effects model. Antibiotic therapy had no impact on all-cause mortality among treated vs untreated patients (4.7% vs 4.6%; odds ratio [OR], 1.02; 95% confidence interval [CI], 0.89-1.16; $P = .83$), on the rates of MI (5.0% vs 5.4%; OR, 0.92; 95% CI, 0.81-1.04; $P = .19$), or on the combined end point of MI and unstable angina (9.2% vs 9.6%; OR, 0.91; 95% CI, 0.76-1.07; $P = .25$).

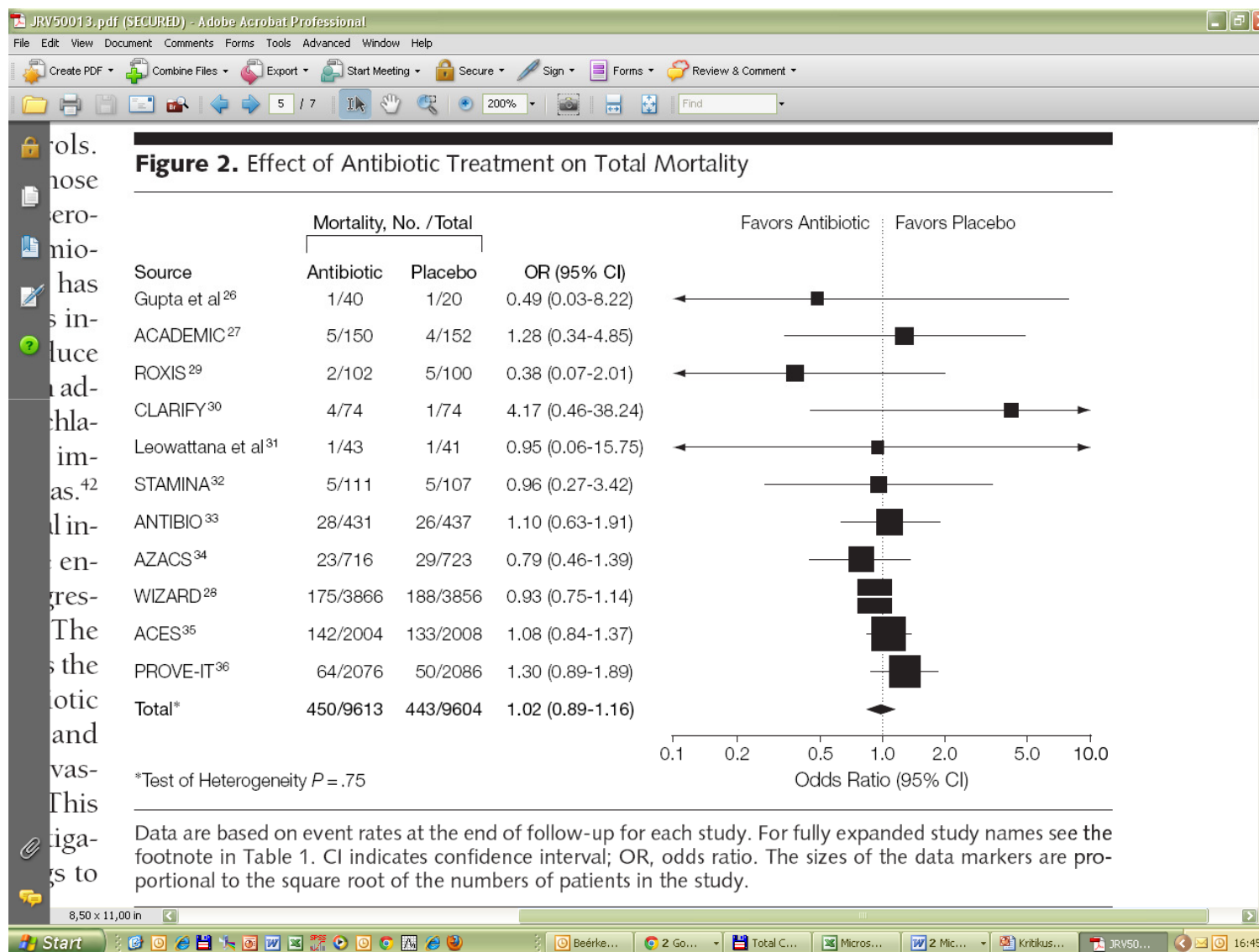
Conclusion Evidence available to date does not demonstrate an overall benefit of antibiotic therapy in reducing mortality or cardiovascular events in patients with CAD.

JAMA. 2005;293:2641-2647 www.jama.com

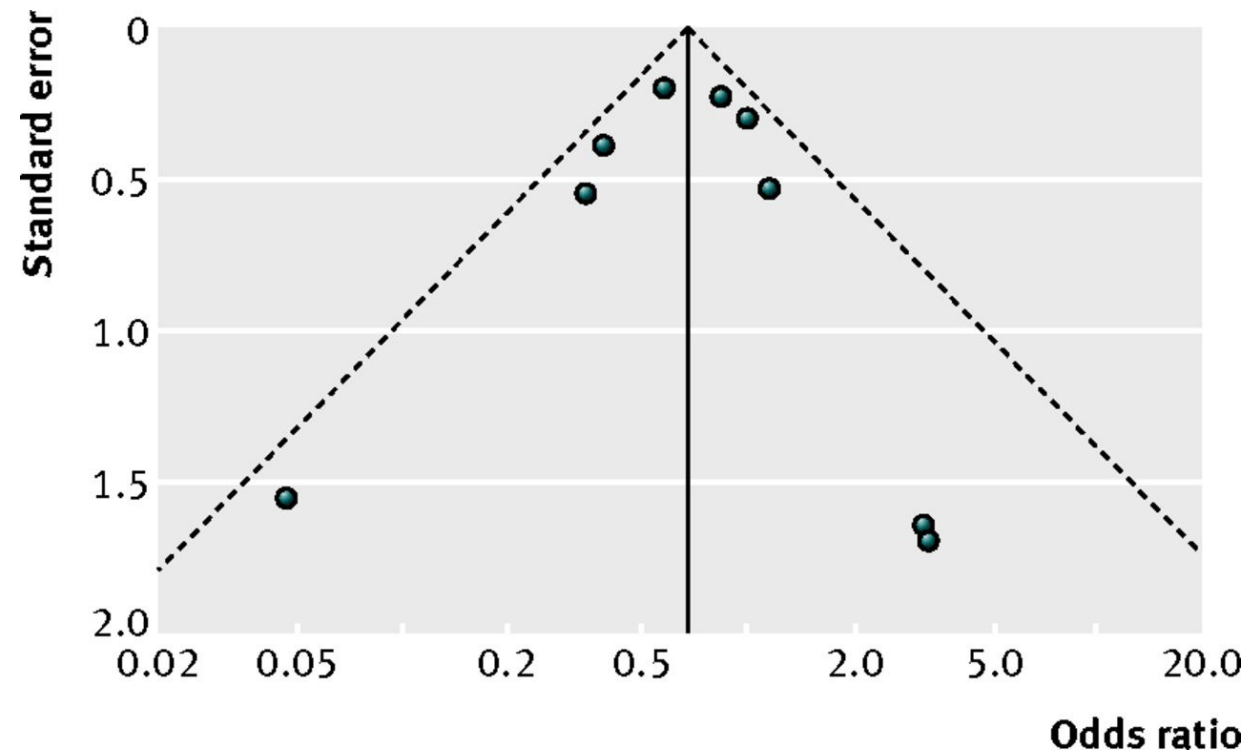
METHODS

The bottom of the screenshot shows the Windows taskbar with various open applications like Beérke..., 2 Go..., Total C..., Micros..., 2 Mic..., Kritikus..., and JRW50...

A meta-analízisek eredményeit különös kritikával kell illetni!



A publication-bias becslése: A funnel plot



Statistical Question: Philip Sedgwick, reader in medical statistics and medical education

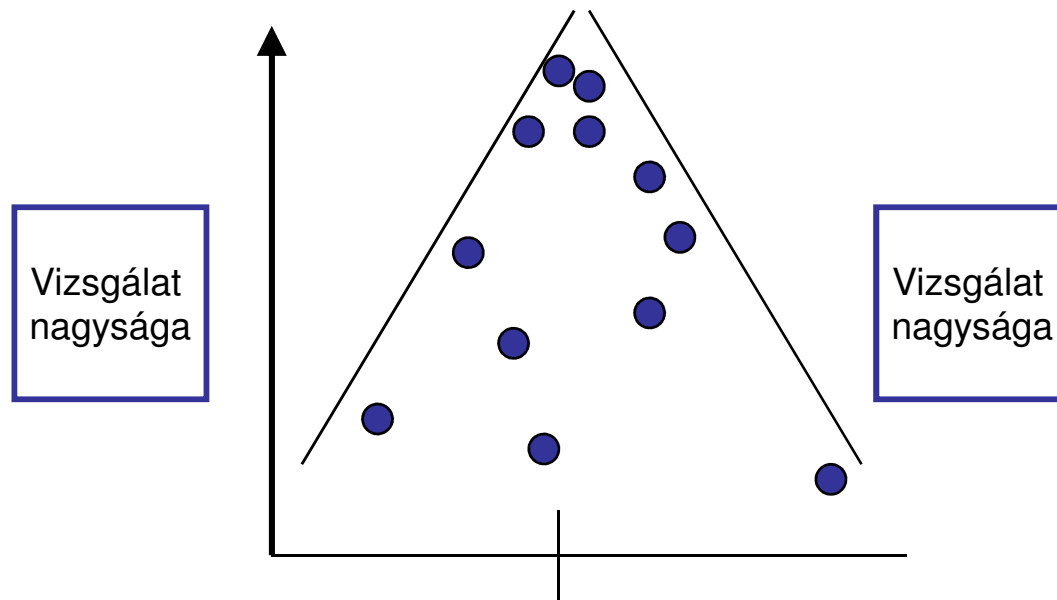
Meta-analyses: how to read a funnel plot

BMJ 2013; 346 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f1342> (Published 1 March 2013) **Cite this as:** BMJ 2013;346:f1342

A 'hiba' nagyon informatív, érdemes foglalkozni vele és külön elemezni: publikált irodalomban is!

- Hiba vagy torzítás?
- Random vs. szisztémás
- Outlier-elemzés
- Hiányzó adat elemzés

Szimmetrikus tölcsér, nincs torzítás

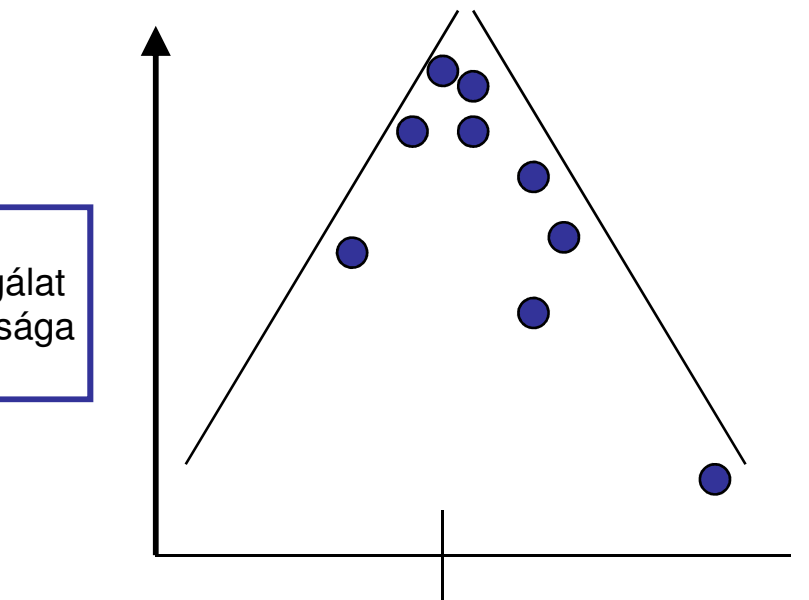


Összefüggés/különbség

Eltűnik

Megerősödik

Asszimmetrikus tölcsér, torzítás



Összefüggés/különbség

Eltűnik

Megerősödik

Vizsgaidőpontok június 1. és 8.

- DEI-NET2 számítógépes terem, 16:00
- 4 összetett feladatot tartalmazó feladatsor (4x25 pont),
- Értékelés: 0-50 nem felet meg, 51-75 megfelelt, >75 kiv. megfelelt.
- Vizsgára bocsájtás feltétele: 3 beadott házifeladat
- A vizsga feladatlap kijavítása után lehetőség van szóban javítani, ha nem sikerül 51 pontot elérni.