

Sebészet

## Szükséges-e a sebészeti eljárások vizsgálatakor a placebokontroll?

A placebokontroll elengedhetetlen a műtéti beavatkozások hatásosságának megállapításához. A most áttekintett vizsgálatok felének az eredményei szerint főleg a sebészeti eljárás további alkalmazása. Placebokontroll nélkül nem derülhetett volna ki ezeknek a beavatkozásoknak a hatástalansága.

*British Medical Journal, 2014. május*

Ha tudományos vizsgálatot végzünk, ne feledjük, hogy minden sebészeti eljárás kimenetele három tényezőnek: magának a sebészeti beavatkozásnak, a placebohatásnak és a nem specifikus hatásoknak a függvénye. A placebohatás a beteg elvárásaitól függ, míg a nem specifikus hatások a tünetek hullámzásától, a betegség lefolyásától, a beszámoló torzításától és a vizsgálatban való részvétellel együtr járó hatásoktól (pl. az egészségügyi személyzettel való interakcióktól).

Ésszerű feltételezés, hogy a műtéteknek placebohatásuk is van. Először is azért, mert az invazív beavatkozások placebohatása erősebb, mint a noninvazívaké, másodsor pedig azért, mert a biztos diagnózis és a határozott kezelés – ami a műtétekre jellemző – általában erős placebohatással jár.

A sebészeti eljárások placebokontrollos, randomizált vizsgálata viszonylag ritka. Az eddig publikált közlemények heves vitákhoz vezettek az etikai kérdésekről, a megvalósíthatóságról és a placebo sebészeti szerepéről. Az egyik fő kifogás az szokott lenni, hogy a placebo csoportba került betegek biztonsága veszélybe kerül. Ezek az aggodalmak azonban rendszerint csak személyes vélemények, bizonyítékok

nemigen támasztják alá őket. Emiatt is szükségesnek látszott szisztematikusan áttekinteni a randomizált sebészeti vizsgálatok placebokontrollját – ezt végezték el a szerzők.

Az áttekintésbe az olyan vizsgálatokat vették bele, amelyek randomizált klinikai vizsgálatok voltak, s a sebészeti eljárás hatásosságát a placeboval hasonlították össze. A sebészeti eljárást úgy definiálták, hogy ahhoz bőrmetszést kell végezni vagy endoszkópos módszert kell használni. A placebo lehetett álműtét vagy olyan imitációs eljárás, amely utánozta az aktív beavatkozást. Ezek közé tartozott az is, amikor a beteget szedálták vagy érzéstelenítették, de mást nem tettek vele, és a beteg nem tudta megállapítani, hogy végeztek-e rajta valamilyen beavatkozást. Az összes, ezeknek a kritériumoknak megfelelő vizsgálatot áttekintették, kivéve a fogászati beavatkozásokat.

A szerzők négy adatbázisban kerestek releváns közleményeket (Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov), az adatbázisok létrehozásától kezdve 2013 novemberéig. A közlemények releváns adatai alapján kiszámították a sebészeti eljárás és a placebokezelés kimenetele közötti különbséget –

vagyis azt, hogy volt-e hatása a sebészeti beavatkozásnak. Emellett felmérték a sebészeti eljárás és a placebo alkalmazásakor kialakult súlyos nemkívánatos hatásokat is (pl. hosszú kórházi tartózkodást igénylő állapot, kórházba való felvételt indokló állapot, halál). Erre vonatkozóan statisztikai elemzést nem tudtak végezni, mert a legtöbb közlemény nem szolgáltatott ehhez elegendő információt.

A kór állapotok, a beavatkozások és a kimenetel jelentős heterogenitása miatt nem lehetett egyetlen metaanalízisbe bevonni az egyes eredményeket. Ehelyett a szerzők minden egyes vizsgálat eredményét táblázatokban és ábrákban tüntették fel, leíró statisztikai módszereket alkalmazva. Az adatbázisokban 53 felhasználható közleményt találtak. A legtöbb vizsgálat kettős vak volt; ott, ahol az egészségügyi személyzet ismerte a betegek besorolását, a kimenetek objektívek voltak. Csak 12 vizsgálatban (23%) ellenőrizték, hogy sikeres volt-e a vizsgálat vakon végzése, s ezek közül egyben a betegek valószínűsíthetően tudták, hogy milyen eljárásnak vetik alá őket.

Az 53 közlemény közül 39-et (74%) 2000 után publikáltak. A vizsgálatok túlnyomó többségében kisebb súlyú, nem életveszélyes állapotokat vizsgáltak (pl. elhízás, gastroözofoageális reflux). A beavatkozások nagy része (43%) endoszkópia volt. A legtöbb vizsgálat szubjektív kimeneteli paraméterekről számolt be, pl. fájdalomról (25%), a tünetek vagy a funkció javulá-

sáról (32%), az életminőség javulásáról (15%). A vizsgálatok kevesebb mint felében (42%) írtak le objektív elsődleges kimenetelt, azaz olyat, amely nem függött sem a betegek, sem az egészségügyi személyzet megítélésétől. A legtöbb vizsgálatba kevés beteget vontak be; a betegszám 10 és 298 között volt (medián: 60).

A vizsgálatok mintegy háromnegyedében (n=38, 72%) a szerzők javulásról számoltak be mind a sebészeti, mind a placebo csoportban. Hét vizsgálatban csak a sebészeti csoportban tapasztaltak javulást, a placebo csoportban nem; azonban ezek közül ötben a kimenetel objektív volt, és nem függött a beteg véleményétől. Végül hat vizsgálatban egyik csoportban sem volt javulás. A vizsgálatok felében (n=26, 49%) a szerzők jobbnak találták a sebészeti beavatkozás hatását, mint a placeboét, a többi vizsgálatban (n=27, 51%) nem találtak statisztikai különbséget a sebészeti eljárás és a placebo hatása között.

Egészében véve – az esélyhányadosok, illetve a hatás nagyságának ki-

számítása alapján – az aktív kezelés hatása általában csekély volt a placeboéhoz képest, de valamivel felülmúlta azt. Tizenkét vizsgálatban szignifikánsan jobb volt a sebészeti kezelés hatása, mint a placeboé, 11 másik vizsgálatban ez csak az elsődleges kimenetek némelyikére volt igaz, és 24 vizsgálatban (45%) nem volt statisztikai különbség a sebészeti eljárás és a placebo hatása között. (Hat vizsgálat esetében a különbség nem volt kiszámítható.)

Az 53 vizsgálat közül csak 27-ben (51%) fordult elő súlyos nemkívánatos hatás a vizsgálat legalább egyik ágában. Ezek közül 17-ben mindkét ágon volt ilyen hatás, ötben csak az aktív csoportban, és négy vizsgálatban a szerzők nem számoltak be arról, hogy melyik ágon tapasztaltak súlyos nemkívánatos hatást. Sok tanulmányban ritkák (5%-nál ritkébbak) voltak a súlyos nemkívánatos hatások, vagy nem volt közük a beavatkozáshoz. Általában véve a placeboág biztonságosabb volt, s az aktív csoportban

súlyosabbak és gyakoribbak voltak a nemkívánatos hatások.

Az áttekintett vizsgálatok közül sokban mindkét ágon javulást tapasztaltak, ami arra utal, hogy a klinikai hatás nem a sebészeti eljárás eredménye; emellett a sebészeti eljárás, ha hatásosabb volt is a placebónál, nem volt sokkal hatásosabb. Mivel a legtöbb vizsgálatban nincs placebo csoport, ezekben nem is lehet felmérni a placebohatást. A placebo kontroll vizsgálatokban előfordulnak ugyan nemkívánatos hatások a placeboágon is, de ezeket minimalizálni lehet, és a placeboág általában sokkal biztonságosabb, mint a sebészeti ág. A placebo kontroll vizsgálatok nélkül a sebészek továbbra is alkalmazni fogják a hatástalan sebészeti beavatkozásokat.

*Dr. Weisz Júlia*

*Az ismertetés a következő közlemény alapján készült:*

- Wartolowska K, Judge A, Hopewell S, et al. Use of placebo controls in the evaluation of surgery. *BMJ* 2014. május 21. (előzetes elektronikus közlés). DOI: 10.1136/bmj.g3253

## Joint Meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Hungarian Physiological Society

**Budapest, Basic Medical Science Center, Semmelweis University, Budapest, 27–30 August, 2014**

**PLENARY LECTURES** Ulrich Pohl - FEPS Keynote Lecture (LMU Munich Walter Brendel Centre of Experimental Medicine, Munich, Germany); Jeremy Nicholson (Department of Surgery & Cancer Imperial College, London, UK); Josef M. Penninger (Institute of Molecular Biotechnology, Vienna, Austria); Peter Somogyi (MRC, Anatomical Neuropharmacology Unit, Oxford, UK); Lena Eliasson (Lund University Diabetes Centre, Malmö, Sweden); Giuseppe Remuzzi (Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Bergamo, Italy); Erzsébet Ligeti (Department of Physiology, Semmelweis University, Budapest, Hungary)

**SYMPOSIA** Acta Review Symposium on Electrical propagation in smooth muscle organs; From macro- to microvessels: function, structure and molecular mechanisms; Sodium signalling in astroglia; The calcifying vessel: new genetic findings for future patho-physiological avenues; Regulation of mitochondrial function in heart failure: from health to dysfunction; Signalling at membrane contact sites; Lipid GPCRs in Physiology and Disease; From cell signalling to bioenergetics and cell damage; Physiology of interaction between RAS, IRAP and glucose metabolism; Current trends in respiratory physiology: from lung function towards system biology approaches; Physiology and pathophysiology of bicarbonate secretion in the airways – Key to therapy of cystic fibrosis; Pulmonary surfactant: from molecule to function; New therapeutic targets in acute pancreatitis; Micro RNA networks and potential clinical implications in cancer, cardiovascular and renal diseases; Lipid homeostasis: what we learnt from sex hormone estrogens; Non-canonical functions of the endogenous opioid peptides; Epithelial function and repair; Novel mechanisms contributing to aging; Physiology and regulation of K2P channels; History of Physiology; FEPS Physiology Teaching Symposium; Revealing the prominent role of neuroglia in neurodegeneration; European Young Physiologist Symposium; Nutrition and Cardiovascular Health: New Perspectives in Prevention and Therapy; Basic research meets clinical endocrinology