

הרופא החוקר: הצעה לפרדיגמה חדשה

תקציר:

סבורים אנו, כי ירידת קרנו של הרופא החוקר נעוצה בדיסוננס בין העבודה הקלינית למחקר במדעי יסוד. פתרון לתחיית דמות הרופא החוקר הוא מחקר רפואי. רפואה עוסקת במניעת סבל ומוות, ובניסיונות להקל על סבלם של החולים ולהאריך את חייהם. משמע, שמחקר רפואי הוא מחקר המנסה לענות ישירות לשאלות: מה גורם לחולים שלנו סבל ומה מקצר את חייהם? כיצד ניתן למנוע זאת? כיצד אפשר להקל על הסבל ולהסיר את הסכנה לחיים? מערכי מחקר המתאימים לענות לשאלות כאלה הם מחקרים קליניים מבוקרים בהקצאה אקראית שחוקרים או חולים יזמו אותם (ולא חברות תרופות); סקירות מובנות ומטה-אנליזה; מחקרי תצפית באיכות גבוהה העוסקים בגורמי סיכון, מהלך המחלה, השפעות לוואי, יעילות טיפול בחיי היומיום; מחקרים באתיקה רפואית; ומחקר איכותני. הפרדיגמה שאותה אנו מציעים היא של רופא חוקר שמומחיותו במערכי מחקר אלה. השקעה בפרדיגמה זו תחיה את דמות הרופא החוקר ותסייע במהות הרפואה: מניעה וטיפול.

לאונרד ליבוביץ^{3,1}
מיכל פאול^{3,2}

¹ מחלקה פנימית ה'
² היחידה למחלות זיהומיות
בית חולים בילינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה
³ הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב, תל אביב

רופא חוקר; מחקר רפואי; מחקרים קליניים מבוקרים; סקירות מובנות ומטה-אנליזה.
Clinician-scientist; Medical research; Randomized controlled trials; Systematic reviews and meta-analysis

מילות מפתח:
KEY WORDS

שלנו סבל ומה מקצר את חייהם? כיצד ניתן למנוע זאת? כיצד אפשר להקל על הסבל ולהסיר את הסכנה לחיים? מרחק זה ברור הרבה יותר בעידן רפואה הנסמכת על הוכחות (Evidence based medicine). עקרון הבסיס של רפואה נסמכת הוכחות הוא, שהאדם השלם והמערכת שסביבו מסובכים מכדי ללמוד על תגובה לטיפול מהבנה של מנגנון, ניסויי מבחנה או ניסיונות בחיות. כדי ללמוד על תועלתה של התערבות יש להסתמך על מחקר קליני, משמע בעיקר ניסויים קליניים מבוקרים עם הקצאה אקראית. הטיות עלולות להתנגב לתוך ניסויים קליניים, על כן יש ללמוד כיצד לפרש את שיטות הניסויים ואת תוצאותיהם. סיכום ניסויים קליניים תוך ניסיון להימנע מהטיות מתבצע בהתבסס על סקירות מובנות ומטה אנליזה (Systematic reviews and meta-analysis). כדי לדעת אם ניתן ליישם את תוצאות הניסויים בחולים שלנו, עלינו לאפיין את אוכלוסיית החולים שלנו. משתמע מזה, כי רופא השואף להסתייע בצורה מיטבית בעדויות המחקר הטובות ביותר, צריך להיות בקי בשיטות של מחקר קליני: מחקרי אוכלוסייה, ניסויים מבוקרים, סקירות מובנות ומטה אנליזה. מחקר בסיסי, מעבדתי, תורם מעט מאוד לפיתוח ההבנה בשיטות המחקר הקליני. רופא צעיר הלומד שיטות מעבדה אינו בונה את הבנתו במחקר (הקליני) שעליו הוא צריך להשתית את הטיפול בחולי.

לעיתים גרוע מזה: המחקר הבסיסי הופך להיות אתגר ועניין עיקרי. מתקבל מסר סמוי, כי העבודה הקלינית היומיומית עם החולים שגרתית ומעייפת, בעוד שהמחקר מעניין. מכיוון שהמחקר אינו מכוון ישירות לחולים, קיים דיסוננס בין המסר הגלוי: מהות הרפואה היא לעזור לחולים; לבין המסר הסמוי: מה שבאמת מעניין הוא לחקור מנגנונים במעבדה. הדיסוננס הזה אינו קיים במחקר הקליני, המכוון לשאלות רפואיות כפי שהעבודה הקלינית מכוונת אליהן.

זו הבעיה העיקרית בפרדיגמה הישנה. קיימות בעיות נוספות: המחקר הבסיסי חדל מזמן להיות נחלתם של בעלי מקצוע זעירים. הוא דורש משאבים רבים ועבודה המאפשרת מחקר בסיסי איכותי. אלה אינם קיימים ברוב בתי החולים וודאי שלא בקהילה. קשה לשכנע (ולטעמנו בצדק) את מנהלי המוסדות הרפואיים כי ישקיעו

הקדמה

בכתב עת זה [2,1], בכבתי עת אחרים [3], הביעו מחברים דאגה מפני ירידת קרנו של הרופא החוקר. אנחנו מבקשים לטעון, כי פתרון לתחיית דמות הרופא החוקר הוא מחקר רפואי. רפואה עוסקת במניעת סבל ומוות, ובניסיונות להקל על הסבל של החולים ולהאריך את חייהם. משמע, שמחקר רפואי הוא מחקר המנסה לענות ישירות לשאלות: מה גורם לחולים שלנו סבל ומה מקצר את חייהם? כיצד ניתן למנוע זאת? כיצד אפשר להקל על הסבל ולהסיר את הסכנה לחיים?

הרופא החוקר: הפרדיגמה הישנה

בין מורינו היו רופאים חוקרים: הפרופסור, מנהל המחלקה, ניהל גם מעבדה (לרוב קטנה), שעסקה בחילוף חומרים או בנושא אחר במדעי היסוד. מספר שעות ביום הוקדשו למעבדה. אם איתרע מזלו והוא עבד בבית חולים שאפשר זאת, או שהעלים עין, הוא בילה במעבדה גם מספר חודשים בשנה. ניסיונו נרכש במעבדה מצוינת בחו"ל, לרוב בארה"ב. השיחה במחלקה נסבה מידי פעם על הבנת מנגנוני מחלה הקשורים בעבודת המעבדה. תוצאות המחקר פורסמו בכתבי עת, אך לא זכו תמיד להד רב. היה קושי להתחרות במעבדות מצוידות היטב, הפועלות בסינרגיזם, של מרכזי מחקר גדולים בחוץ לארץ או בישראל. מידי פעם צורך רופא צעיר למחקר. חצי השנה המוקדשת למדעי יסוד לא הספיקה לעבודת מעבדה בהיקף סביר. פחות ופחות מתמחים בחרו במסלול הזה.

בעיות בפרדיגמה הישנה

גם כאשר תוצאות המחקר משמעותיות, מתעוררת בעיה קשה בדיסוננס בין מהות העבודה כרופא לעיסוק במחקר בסיסי. הסינרגיזם בין טיפול בחולה למחקר מעבדה חלש או לא קיים. המחקר הבסיסי רחוק מהשאלות הרפואיות: מה גורם לחולים

סיכון, מהלך מחלה, השפעות לוואי נדירות של תרופות וכדו'. הם יכולים ללמד אותנו אילו קבוצות באוכלוסייה סובלות מנטל החולי המשמעותי ביותר, והיכן לרכז מאמצים ומשאבים.

מחקרים בשיטות איכותיות (Qualitative research): מערכי המחקר הרשומים מעלה הם כמותיים ומתחילים עם השערה (היפותזה). עצם העובדה הזו מחשקת אותם במסגרת מוגדרת מראש,

■ **מחקר קליני הוא מחקר המנסה לענות ישירות לשאלות: מה גורם לחולים שלנו סבל ומה מקצר את חייהם? כיצד ניתן למנוע זאת? כיצד אפשר להקל על הסבל ולהסיר את הסכנה לחיים?**

■ **קיים סינרגיזם ברור בין מחקר קליני לעשייה קלינית. תוצאות המחקר הקליני מתורגמות ישירות לטובת החולה. רופא העוסק במחקר קליני יציע טיפול טוב יותר, מבוסס הוכחות, לחוליו.**

■ **כדי לערוך מחקר קליני איכותי, נדרשים מקורות מימון ופרדיגמה שתאכשר זאת.**

לשאלה ברורה; ואין בהם מקום להאזין לקולו של החולה או לשיח, המהווה חלק חשוב ברפואה. מחקר איכותי מאפשר לענות לשאלות, מה באמת מעסיק או מעניין אנשים, חולים, צוות רפואי, ויכול להוות בסיס להעלאת השערות ולפירוש של מחקר כמותי. הוא מבוסס על כלי מחקר ייחודיים, השונים מאלה של המחקר הכמותי.

חקר שירותי בריאות: מניעת מחלות וטיפול במחלות מבוצעים בתוך מסגרות חברתית, כלכלית ופוליטיות, היכולות לשנות ללא הכר את ה'כוונה הראשונית' של המתכננים. הבנה (תוך מחקר) כיצד המסגרות האלה פועלות, קריטית לרפואה קלינית טובה.

מחקר באתיקה: מומלץ שרופאים חוקרים ייטלו חלק במחקר על אתיקה ובשיח האתי. אות אזהרה למה שעלול לקרות כשרופאים חוקרים אינם שותפים מספיק בשיח כזה הוא האימוץ הגורף של כללי ה"Good Clinical Practice (GCP) – כללים המכוונים על ידי התעשייה לתועלתה ואינם מהווים מינימום אתי [7].

מה צריך לפרדיגמה החדשה?

איננו מבקשים לערער על חשיבותו של המחקר הבסיסי. אנו מבקשים להכיר בחשיבותה של פרדיגמת הרופא (הקלינאי) החוקר העורך מחקר קליני, וזאת בגלל הסינרגיזם במטרות בין המחקר הקליני לעשייה הקלינית. כדי לעודד מחקר קליני מאיכות גבוהה, מומלץ לנקוט במספר צעדים:

תמיכה תקציבית: רוב הקרנות הממנות מחקר ברפואה אינן מבדילות בין מחקר בסיסי למחקר קליני. קשה לשפוט את שני סוגי המחקר יחד, והדרך הרצויה היא להקציב תקציב נפרד לשני סוגי המחקר. הגוף המממן צריך לשאול: האם ענייננו במחקר בסיסי המשפר את הבנתנו ובונה בסיס לעזור לחולים בטווח רחוק; האם ענייננו במחקר קליני אשר בהשקעה קטנה יחסית יכול לשפר את מצבם של חולים; או שמא ענייננו במניעת מחלות וסבל כאן ועכשיו.

ישראל התברכה בגופים גדולים שהם גם מבטחים וגם ספקים של שירותי רפואה (קופות החולים). השקעת שבריר מתקציבם במחקר קליני היא השקעה ראויה וכדאית. באותו הקשר, מוסדות רפואה משקיעים לאחרונה (מי מעט ומי הרבה) ברופאים צעירים המקדישים את חלק מזמנם למחקר. מכל הסיבות לעיל, ראוי שמוסד רפואי ישקיע במחקר המיועד ישירות לטיפול בחולים, דהיינו במחקר קליני וברפואה-חוקר קליני. זהו המנדט שקופות החולים ובתי החולים קיבלו מהציבור ומהמחוקק.

הבעיות במחקר הקליני הנערך תחת החסות הישירה של חברות התרופות, נסקרו לרוב [5]. פתרון פשוט לבעיה הזו הוא

משאבים (בין אם כסף ובין אם זמן המוקצב לכך) במחקר בסיסי. הטיעון בעד מחקר קליני משכנע הרבה יותר: מוסד רפואי נועד לדאוג לבריאות של המטופלים; המחקר הקליני עוסק בדיוק בזה.

קשה לגייס רופאים צעירים למחקר בסיסי. הטענה המקובלת היא שקשה להם להוסיף לחובות של המקצוע, הלימודים והמשפחה, חוב נוסף של עיסוק במחקר. קרוב לוודאי שהטענה נכונה בחלקה. אך הבעיה העיקרית בעינינו היא בעיית הדיסוננס המתוארת בפסקה קודמת.

קשה לשכנע אלא בודדים להצטרף למחקר בסיסי גם בגלל המבנה ההיררכי הנוקשה של המחקר הבסיסי. החוקר המתחיל אינו יודע אילו שאלות לשאול: השאלות נשאלות עבורו. במחקר קליני ברור לרופא הצעיר אילו שאלות עליו לשאול: אלה השאלות המעסיקות אותו יומיום מול חוליו.

הפרדיגמה החדשה: רופא חוקר העוסק במחקר קליני

עקב הסינרגיזם הברור בין העיסוק ברפואה למחקר הקליני, יש לעודד רופאים לעסוק במחקר קליני באיכות גבוהה. מחקר קליני הוא מחקר העונה ישירות לשאלות רפואיות ומבוסס על מתודולוגיה נכונה לעשות זאת. הוא כולל בעיקר:

ניסויים קליניים מבוקרים עם הקצאה אקראית היזומים על ידי החוקר: הוכחות משכנעות מצביעות על כך, שניסויים קליניים מבוקרים עם הקצאה אקראית הם האמצעי הטוב ביותר לבחון שאלות רפואיות, כיוון שהם מסלקים הטיות ביעילות [4]. עולות שאלות קליניות רבות בחיי היומיום שאין עליהן תשובה, ומן הראוי היה שתבחנה בניסוי קליני מבוקר; זאת להבדיל מחלק גדול מהניסויים הנערכים על ידי חברות תרופות, שבהן המטרה היא לשווק תרופה שאין בה צורך ממשי, הדומה לתרופות קיימות, או לשווק תרופה רווחית לבעיה זוטא (מינורית). לעיתים קרובות, נבחרים בניסויים הנערכים על ידי חברות תרופות תוצאים (Outcomes) שאינם משמעותיים לחולה; ואין דאגה להסיר הטיות (לעיתים להפך) [5]. דוגמאות לשאלות קליניות שיכולות להישאל ולהיענות על ידי רופא חוקר כוללות משך טיפול במחלה; טיפול ככלל לעומת הימנעות מטיפול; השוואות מינוני תרופות; התייחסות להשפעת ביצוע בדיקה אבחנית על פרוגנוזה החולה ועוד. שאלות אלה לא יזכו למענה על ידי מחקר יזום-חברת תרופות, מאחר שאין לחברות התרופות עניין מסחרי בשאלות האלה; אך אילו הן התלבטויות עיקריות בעשייה הקלינית היומיומית.

סקירות מובנות ומטה-אנליזה (Systematic reviews and meta-analysis): בסקירה מובנית אנו מציבים שאלה המשמעותיות לחולים (ומורכבת מהחולים הרלוונטיים, ההתערבות והתוצא); נכתב פרוטוקול מדויק לפני עריכת המחקר; נאסף כל המחקר הרלוונטי שנעשה בתחום על פי הגדרות הפרוטוקול; נעשה מאמץ מרבי כדי לצמצם את ההטיות שנבנו לתוך המחקר המקורי, ואת ההטיות העלולות לקרות במהלך עבודת הסקירה עצמה; ואם ניתן, מיושמות שיטות סטטיסטיות של מטה אנליזה במטרה לאחד את התוצאות לכדי הערכה אחת על יעילות ההתערבות. השאלות המשמעותיות לחולה וסילוק ההטיות, הן הסיבה לכך שסקירות מובנות נחשבות כמשכנעות ביותר מבין כל מערכי המחקר, ולכן מרבים לצטטן [6].

יישום אמצעים אלקטרוניים ומערכות תומכות החלטה: פוטנציאל עצום לשיפור הטיפול בחולה ולמניעת טעויות טמון ביישום אמצעים אלקטרוניים, וביניהם מערכות מחשבויות תומכות החלטה. פיתוח אמצעים כאלה ויישומם מהווים שדה נרחב למחקר קליני.

מחקרי תצפית: מחקרי תצפית באיכות מתודולוגית טובה יכולים ללמדנו על הקורה את האוכלוסייה ואת החולים שלנו: גורמי

המתפרסמים ב־JAMA, ב־Lancet וב־Annals of Internal Medicine מעלה תמונת מצב זהה. מחקרים מבוקרים וסקירות שיטתיות עם מטה אנליזה הם בין מערכי המחקר המתפרסמים בכתבי עת מובילים, והם מצוטטים לעיתים קרובות [6].

יתרונות הפרדיגמה החדשה

חלק מהיתרונות של הפרדיגמה החדשה פורטו לעיל. היתרון העיקרי הוא הסינרגיזם בין מטרות העבודה הקלינית למטרות המחקר הקליני. רופא העורך מחקר קליני תורם לחוליו על ידי מציאת תשובה לשאלת המחקר. בנוסף הוא רוכש כלים להעריך את המחקר שעליו הוא אמור לבסס את הטיפול בחוליו. הרופא, יחד עם חוליו, הם אלה שצריכים לנסח את השאלות שחשוב לנסות לענות עליהן במחקר קליני.

בישראל קיימים מערכים ייחודיים המתאימים למחקר קליני: קופות החולים המבטחות מיליונים של אזרחים; בתי חולים ומרפאות היכולים לשתף פעולה; ומסורת של מחקר. בישראל עלה מספר לא מבוטל של שאלות שמומלץ להתייחס אליהן במחקר; לדוגמה, אי השוויון הגדל והולך בנגישות לרפואה בין חלקי הציבור השונים; או היעילות ויחס העלות-תועלת המקומי של אמצעי אבחון וטיפול הממומנים על ידי הציבור.

לסיכום

אנו מאמינים, כי רופא העוסק במחקר קליני יציע טיפול טוב יותר, מבוסס-הוכחות, לחוליו, ויהיה מורה טוב יותר לסטודנטים ורופאים אחרים – כל זאת בזכות הסינרגיזם הברור בין המחקר הקליני לעשייה הקלינית. המחקר הקליני מתורגם ישירות לתועלת הציבור והחולים. כדי לאפשר זאת, יש צורך בשינוי פרדיגמטי: מציאת מקורות מימון למחקר קליני איכותי המעלה שאלות חשובות לחולים; הכרה אקדמית כמו זו של כתבי העת במחקר קליני בעל איכות מתודולוגית גבוהה; יצירת רשתות מחקר ומערכי מחקר מתאימים; ביסוס הרגולציה של המחקר על עקרונות אתיים, תוך מתן מענה לצרכים של הנכללים במחקר; והמשך פיתוח מתודולוגיה מתאימה. ●

מחבר מכותב: לאונרד ליבוביץ

מחלקה פנימית ה'
בית חולים בילינסון
פתח תקווה 49100
טלפון: 03-9376501
פקס: 03-9376512
דוא"ל: leibovic@post.tau.ac.il

ביבליוגרפיה

1. אילן י', אובדים בתרגום: תפקידו ההכרחי של הרופא החוקר. הרפואה, 2005; 144: 26-28.
2. שינפלד י', האם נכחד והולך זן הרופאים החוקרים בישראל? הרפואה, 2000; 139: 441-442.
3. Clark J, Five futures for academic medicine: the ICRAM scenarios. *BMJ*, 2005; 9;331:101-4.
4. Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M & al, Comparison of evidence of treatment

להפריד לחלוטין את המממן מעורך המחקר. מחקרים היוזמים על ידי חוקרים הם זולים ואמינים יותר – בכסף שחברות התרופות משקיעות, יוכלו חוקרים בלתי תלויים לערוך את המחקרים שבהם החברות מעוניינות, בצורה מיטבית ללא הטיית, ועוד.

מן הראוי לציין, כי ההכרה בנחיצות המחקר הקליני כמוגדר כאן, חדרה אל הממשל החדש בארה"ב. ממשל אובמה ייעד 1.1 ביליון דולר ל־Comparative Effectiveness Research, המכוון למטרות ולמערכי המחקר שאותם פירטנו [8].

הכרה אקדמית: אנו מציעים, שהפקולטות לרפואה תשקולנה אפשרות שרופאים יערכו מחקר ברפואה, משמע – מחקר המכוון לפתור את השאלות המעסיקות את החולים שלהם. במינויים, ככלל קידום אחר של רופאים (קלינאים), צריכה להינתן עדיפות למחקר קליני, בתנאי שעמד בסטנדרטים מתודולוגיים גבוהים ונדונו בו בעיות אמיתיות. מכאן, כי לסטודנטים לרפואה בזמן הלימודים צריכים להינתן הכלים לערוך מחקר כזה. מסלול MD/PhD, המגייס סטודנטים מצוינים, צריך לפתוח מסלול למחקר קליני.

רשתות מחקר, הזדמנויות למחקר: מחקר קליני תלוי לרוב בקבוצה של חוקרים התורמים כל אחד את חלקו. מחקרים מבוקרים עם הקצאה אקראית שמועילית בהם שאלה פרמטטית, קלינית, יכולים להיערך תוך זמן קצר יחסית, בעלות נמוכה ובאיכות גבוהה, על ידי גיוס קלינאים למחקר. קיימים תנאים מוקדמים שצריכים להתמלא במחקרים כאלה: בניית כלים מתאימים ברשת האינטרנט כדי לתזקק את המחקרים; התאמת כללי ה־GCP למחקרים המבוססים על חוקרים ולא על התעשייה; ושינוי פרדיגמה, כפי שאנחנו מציעים. רופאים בקהילה מקבלים (בתנאים מסוימים) ימי השתלמות. עדיפות צריכה להינתן לרופאים העורכים מחקר קליני בתוך רשת מחקר. שינוי הפרדיגמה יתמצה בשאלה המופנית לרופא-חוקר צעיר מ: "באיזו מעבדה אתה עורך את המחקר?" ל: "לאיזו רשת מחקר אתה שייך?".

פיתוח מתודולוגיה נכונה לעריכת מחקר קליני: המחקר הקליני יתרום לטיפול בחולה בתנאי שיבוצע במתודולוגיה נכונה, בשיטות אשר תאפשרנה הסקת מסקנות ומניעת הטיית. במחקר מתודולוגי הודגם אילו שיטות מפחיתות הטייה [9,4]. כתבי עת נקטו בשיטה פשוטה כדי לכפות זאת על החוקרים המהירים: שורה של הנחיות למחקר קליני שעל המאמר הכתוב לעמוד בהם: ה־CONSORT למחקרים מבוקרים [10]; ה־QUOROM [11] לסקירות מבוקרות ומטה אנליזה; ודומיהם. רשימות אלה יכולות להוות גם כללי 'עשה ואל תעשה' לתכנון מחקר קליני. המחקר הקליני יתפוס את המקום הראוי אם החוקרים יקפידו על מתודולוגיה נכונה. יש להשקיע בשאלה, מה מהווה מתודולוגיה נכונה.

כללים למחקר אתי: כללי ה־GCP נוצרו ונועדו בעיקר כדי לאפשר למממן ולרגולטור פיקוח על מחקר יזום-תעשייה. במחקר יזום-תעשייה יש צורך במנגנון נפרד וייעודי לתיעוד נאות; יש צורך במנגנונים מורכבים, על מנת לשמור על פרטיות ואנונימיות החולה מפני המממן ושולחיו; ועוד. לרופא היוזם ועורך מחקר יש אינטרסים אחרים, אשר כללי ה־GCP אינם פותרים במלואם: הקפדה על האתיקה של המחקר; יישום מתודולוגיה נכונה, כדי שיהיה אפשר להסיק מסקנות ממחקר שרופאים-חוקרים השקיעו בו רבות; ומעקב יעיל אחר החולים. כדי לערוך מחקר קליני אמיתי, יש לבחון מחדש את כללי ה־GCP, ולהפריד בין צרכי התעשייה לבין הצורך לנהל מחקר אתי ומשמעותי.

פרסום בעיתונות מדעית: ההכרה בצורך בשינוי הפרדיגמה חדרה מוקדם יותר אל כתבי העת הרפואיים מאשר למסגרות אחרות. דגש על מחקר היכול לשנות ישירות את הטיפול בחולים מושם בשנים האחרונות בכתבי עת מובילים. ה־BMJ מפרסם רק מחקרים התורמים לחולים, והצהיר על כוונתו זו. עיון במחקרים

- effects in randomized and nonrandomized studies. JAMA, 2001;286:821-30.
5. Waxman HA, The lessons of Vioxx--drug safety and sales. N Engl J Med, 2005; 352:2576-8.
 6. Patsopoulos NA, Analatos AA & Ioannidis JP, Relative citation impact of various study designs in the health sciences. JAMA, 2005;293:2362-6.
 7. Grimes DA, Hubacher D, Nanda K & al, The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. Lancet, 2005; 366: 172-74.
 8. Sox HC & Greenfield S, Comparative effectiveness research: a report from the institute of medicine. Ann Intern Med, 2009; 151.
 9. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ & al, Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA,1995;273:408-12.
 10. www.consort-statement.org/
 11. Moher D, Cook DJ, Eastwood S & al, Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement, Lancet, 1999; 354: 1896-1900.