

Kraków, 28.11.23

dr Mariusz Maziarz

mariusz.maziarz@uj.edu.pl

***Streszczenie rozprawy doktorskiej „The Philosophical Problems of Causal Inferences in Biomedicine”***

Filozofowie nauki zajmowali się metodologią oraz filozoficznymi problemami wnioskowań przyczynowych w nauce przez ponad stulecie, ale ta debata koncentrowała się przede wszystkim na fizyce. Ta sytuacja zmieniła się i inne dyscypliny, włączając medycynę, znalazły się w obszarze zainteresowań badawczych filozofów nauki. Filozofowie nauki, którzy badali medycynę oraz problemy wnioskowań przyczynowych w tej dyscyplinie byli przede wszystkim zainteresowani filozoficznym uzasadnieniem i krytyką ruchu opartego na przesłankach (ang. *evidence-based medicine*) i jego hierarchii przesłanek, oceny badań randomizowanych i wpływem stronniczości i konfliktu interesu na wyniki naukowe. Literatura na temat wnioskowań przyczynowych z danych obserwacyjnych i niestabilności wyników empirycznych pojawiła się dopiero niedawno.

Projekt ma na celu rozwiązanie wybranych filozoficznych problemów wnioskowań przyczynowych w medycynie. Jedną z kwestii problematycznych jest zjawisko niespójnych wyników. Pojęcie ‘niespójne wyniki’ oznacza sytuację, gdzie jedno badanie dostarcza przesłanek na rzecz pozytywnego związku pomiędzy dwoma zjawiskami (zmiennymi) lub pozytywnego efektu leczenia, a inne badanie sugeruje, że dwa zjawiska są ze sobą niezwiązane lub nawet ujemny znak efektu interwencji. Zjawisko to, charakterystyczne dla wszystkich dyscyplin wykorzystujących modelowanie statystyczne jest wyjątkowo interesujące dla mnie, a nie zostało dotychczas zbadane w wystarczającym stopniu. Pięć rozdziałów doktoratu odpowiada na pytanie o sposób oceny wiarygodności wniosków przyczynowych w medycynie.

W rozdziale pierwszym (Maziarz, M. (accepted). Causal pluralism in medicine and its implications for clinical practice. *Journal for General Philosophy of Science*. DOI: 10.1007/s10838-023-09658-1), odpowiadam na pytanie o znaczenie wniosków przyczynowych w medycynie i przedstawiam dwa argumenty na rzecz pluralizmu przyczynowego. Po pierwsze, analizuję trzy główne typy badań (badania randomizowane, obserwacyjne oraz laboratoryjne) wykorzystywane do wnioskowań przyczynowych w medycynie. Wykorzystując przykłady,

argumentuję, że pozwalają one na wyciągnięcie wniosków przyczynowych rozumianych zgodnie z manipulacjonistycznym, probabilistycznym i mechanistycznym rozumieniem przyczynowości. Po drugie, analizuję praktykę kliniczną i argumentuję, że te wnioski przyczynowe mogą stanowić przesłanki do różnych typów decyzji terapeutycznych.

W rozdziale II.1. (Maziarz, M., & Zach, M. (2020). Agent-based modelling for SARS-CoV-2 epidemic prediction and intervention assessment: A methodological appraisal. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 26(5), 1352-1360. DOI: 10.1111/jep.13459 ), wspólnie z dr. Martinem Zachem, oceniamy epidemiologiczne modele wieloagentowe reprezentujące rozwój pandemii SARS-CoV-2. Nasze studium przypadku pokazuje, że, pomimo iż modele wieloagentowe jest związane z uproszczeniami, kluczowe charakterystyki interakcji społecznych i zakażenia koronawirusem są przedstawione właściwie. Argumentujemy, że najlepsze modele wieloagentowe reprezentują rzeczywiste mechanizmy i dostarczają zarówno mechanistycznych, jak również korelacyjnych przesłanek.

W rozdziale II.2. (Maziarz, M., & Zach, M. (2021). Assessing the quality of evidence from epidemiological agent-based models for the COVID-19 pandemic. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 43(1), 10. DOI: 10.1007/s40656-020-00357-4), kontynuujemy badanie roli modeli wieloagentowych w dostarczaniu przesłanek do wnioskowań przyczynowych i analizujemy jak ocenić jakość takich wniosków z perspektywy ruchu medycyny opartej na przesłankach. Argumentujemy, że takie hierarchie przesłanek priorytetyzują badania, których wyniki mają mniejsze ryzyko wynikania ze zjawiska błędu wspólnej przyczyny (confounding). Artykuł kończy się pytaniem o ocenę ryzyka, że założenia modelu wieloagentowego wykluczają istotne czynniki sprawcze.

W rozdziale III (Maziarz, M., & Stencel, A. (2022). The failure of drug repurposing for COVID-19 as an effect of excessive hypothesis testing and weak mechanistic evidence. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 44(4), 47. DOI: 10.1007/s40656-022-00532-9), dr Stencel i ja analizujemy wiarygodność wniosków raportowanych przez badania oceniające efektywność istniejących leków jako terapii na COVID, które to badania raportowały wzajemnie niespójne wyniki. Argumentujemy, że wnioski przyczynowe raportowane przez te badania nie były wiarygodne, ponieważ liczba prowadzonych badań klinicznych i silna potrzeba znalezienia lekarstwa stwarzają ryzyko raportowania wyników fałszywie pozytywnych i podejmowania decyzji klinicznych na ich podstawie. Pokazujemy, że liczba przeprowadzonych badań może wyjaśnić wyniki fałszywie pozytywne. Po drugie, oceniamy

jakość wyników z perspektywy pluralizmu przesłanek i argumentujemy, że jakość przesłanek mechanistycznych był niska. Wskazujemy, że w przyszłości lepiej jest oprzeć wnioski na negatywnych przesłankach mechanistycznych.

W rozdziale IV (Maziarz, M. (2022). Is meta-analysis of RCTs assessing the efficacy of interventions a reliable source of evidence for therapeutic decisions?. *Studies in History and Philosophy of Science*, 91, 159-167. DOI: 10.1016/j.shpsa.2021.11.007), rozważam problem wykorzystania meta-analizy do wnioskowań przyczynowych o efektywności leków farmaceutycznych. Argumentuję, że decyzje oparte na meta-analitycznych średnich nie są optymalne, biorąc pod uwagę całość istniejących przesłanek. Po pierwsze, argumentuję, że meta-analiza może prowadzić do raportowania wyników istotnych statystycznie pomimo niskiej efektywności leczenia. Po drugie, pokazuję, że meta-analityczne przedziały ufności są zbyt wąskie względem zmienności efektów raportowanych przez indywidualne badania. Po trzecie, argumentuję, że meta-analiza nie jest wiarygodnym instrumentem pomiarowym. W końcu pokazuję, że meta-analiza uśrednia różnice pomiędzy studiami, co prowadzi do utraty informacji.

Podsumowując, rozprawa doktorska prezentuje oryginalne rozwiązanie problemu oceny wiarygodności wnioskowań przyczynowych w medycynie, co jest jednym z głównych problemów diskutowanych w filozofii medycyny. Jednakże, rozwiązania oferowane w poszczególnych artykułach mają szansę nie tylko wpłynąć na dyskusję filozoficzną, lecz również na praktykę badawczą. Rozdział I bada znaczenie twierdzeń przyczynowych w medycynie. Rozdziały II.1. oraz II.2. skupiają się na ocenie wnioskowań przyczynowych opartych na epidemiologicznych modelach wieloagentowych. Rozdział III wskazuje, że wiarygodność wniosków przyczynowych opartych na badaniach klinicznych może być podważona przez liczbę testowanych hipotez statystycznych. Rozdział IV krytykuje wykorzystanie wyników meta-analiz do podejmowania decyzji klinicznych dotyczących indywidualnych pacjentów.