

Liten grundkurs i EBM för läkemedels- förskrivare



SÄRTRYCK



Läkemedelskommittén

ÖREBRO LÄNS LANDSTING



CAMTÖ

ÖREBRO LÄNS LANDSTING

Centrum för evidensbaserad medicin och utvärdering
av medicinska metoder i Örebro läns landsting

Författare och ansvarig för innehållet:

Kerstin Nilsson, överläkare Kvinnokliniken, USÖ och Centrum för evidensbaserad medicin och uvärdering av medicinsk metodik, Örebro läns landsting (CAMTÖ)

Att kritiskt värdera information om nya och gamla läkemedel är en uppgift alla som forskriver läkemedel ställs inför så gott som dagligen. Även för den som är van att granska information är detta inte alldeles lätt. De flesta vittnar om att det på den begränsade tid man har till förfogande är svårt att veta vilka frågor man ska ställa sig och vilka fallgropar som kan finnas.

Under LIVV-dagen "Guldskorn ur den nya boken – Rekommenderade läkemedel" i juni 2006 belyste undertecknad några av dessa frågor. Då väcktes förslaget att i Rapport om läkemedel publicera en serie korta notiser där viktiga aspekter för värdering av läkemedelsstudier presenteras. Serien har titeln "Liten grundkurs i evidensbaserad medicin (EBM) för läkemedelsförskrivare". Serien syftar till att på ett enkelt sätt och med fokus på just värdering av läkemedelsstudier förmedla de grundläggande principerna för EBM, även om mycket av det som kommer att presenteras förstås är tillämpligt även för andra studier, i första hand andra interventionsstudier.

Processen att bedriva evidensbaserad medicin, eller för att uttrycka det på ett annat sätt, att värdera vilket kunskapsunderlag som finns i en fråga, brukar beskrivas som en process i fem steg:

1. Formulera en fokuserad frågeställning
2. Sök information från litteraturen
3. Granska den funna litteraturen kritiskt avseende validitet och klinisk nytta
4. Omsätt resultaten till praktisk handling
5. Utvärdera utfallet

I denna serie kommer särskild tonvikt att läggas på kritisk litteraturgranskning. Hur bedöms validiteten i studier? Hur säkra kan vi vara på att en påstådd effekt av ett läkemedel beror på en sann behandlingseffekt? Hur kan resultaten värderas utifrån klinisk relevans? Vilka effektmått bör efterfrågas? Absoluta jämfört relativa riskskillnader, hur ska siffrorna tolkas? Vad betyder statistisk signifikans? P-värden jämfört med konfidensintervall? Vilka generaliseringar kan göras? Ett särskilt avsnitt ägnas den systematiska översikten/metaanalysen.



Validitet i läkemedelsstudier

Vid granskning av alla studier är den första frågan om studien är gjord på ett sådant sätt att slutsatserna är tillförlitliga. Detta brukar benämnas studiens interna validitet, dvs hur säkert studien mäter det den säger sig mäta. I detta innefattas val av studiedesign och hur studien genomförts.

När det gäller läkemedelsstudier eller andra behandlingsstudier utgör den **randomiserade kontrollerade studien** "gold standard" för att bedöma effekten av en given behandling. Genom att deltagarna slumpmässigt fördelas (randomiseras) till det ena eller andra behandlingsalternativet så minimeras risken för att andra faktorer än den givna behandlingen har påverkat studieresultatet. Genom att varken patienten eller den behandlande läkaren i förväg vet i vilken behandlingsgrupp patienten kommer att hamna så elimineras risken för att förutfattade meningar om behandlingen hos antingen patienten, läkaren eller båda kan påverka i vilken studiegrupp patienten kommer och på så sätt riskerar att snedvrider resultaten.

I praktiken är moderna läkemedelsstudier alltid randomiserade kontrollerade studier.

Men räcker det att det står i titeln att det är en randomiserad kontrollerad studie för att vi ska känna oss säkra på att resultaten är tillförlitliga?

Svaret är tyvärr nej.

I en nyligen genomförd genomgång av kvaliteten i randomiserade kontrollerade studier drog författarna slutsatsen att bristerna i rapporteringen var så stora att det i många fall påverkade möjligheterna att göra en bedömning av studiekvaliteten. Viktiga aspekter som primär utfallsvariabel, hur randomiseringsprocessen gått till, om studien var blindad, om det fanns en storleksberäkning och hur man hanterade bortfall saknades i mer än hälften av publikationerna. Dessutom saknades i en tredjedel information om vem som finansierat studien (1).

Vilken roll kan detta då spela?

En ganska stor roll har det visat sig, då man jämfört resultaten från studier som varit invändningsfria i dessa avseenden med sådana som haft brister. Det visar sig genomgående att studier med metodologiska brister riskerar att överskatta effekten av en given behandling.

Så som läsare bör man ta för vana att i metodbeskrivningen av randomiserade studier kontrollera att ovanstående aspekter är väl beskrivna. Är de inte det är det troligen inte värt att läsa vidare, även om resultaten skulle vara spektakulära!

Referens:

1. Chan, Altman Lancet 2005; 365:1159-62.



Patientrelaterade effektmått jämfört med surrogatmått

Effektmått, resultatmått, utfallsmått, benämningarna är många för det som vi mäter som resultat i en studie. Oavsett vilken benämning som används är det viktigt att begrunda vilka mått som används för att redovisa resultat. Är resultatet av betydelse för de patienter som har den aktuella sjukdomen (patientrelaterade effektmått) eller utgör resultaten förändring av ett laboratorievärde (surrogatmått)?

Som **patientrelaterade effektmått** brukar räknas t ex död i sjukdomen, andra allvarliga sjukdomshändelser, risk för komplikationer, påverkan på livskvalitet, d v s sådana mått som har direkt betydelse för den aktuella gruppen av patienter och som en eventuell åtgärd, läkemedelsbehandling eller annan åtgärd, syftar till att påverka.

Med **surrogatmått** brukar avses laboratorievärden eller andra mätvärden som i sig själva inte har betydelse för välbefinnandet hos patienten, men som tjänar som en markör för sjukdomen.

Klassiska exempel är effekt på bentäthet vid behandling av osteoporos, där det patientrelaterade effektmåttet förstås är förekomsten av osteoporotiska frakturer, eller förändring i mm Hg vid hypertoni, där det patientrelaterade effektmåttet är förekomsten av insjuknande eller död i stroke, hjärtinfarkt eller andra kardiovaskulära komplikationer.

Finns det då aldrig skäl att använda surrogatmått i studier?

Jo naturligtvis, det kan vara det enda möjliga av praktiska och ekonomiska skäl. Det krävs ofta såväl mycket stora studier som studier som sträcker sig över lång tid för att påvisa effekt på patientrelaterade effektmått vid relativt sällsynta händelser och då kan surrogatmått ge en värdefull information. För att surrogatmått ska vara försvarliga krävs dock att det råder en stor säkerhet i

att ett gynnsamt utfall i ett surrogatmått också mot-
svaras av ett gynnsamt utfall i det patientrelaterade effektmått som eftersträvas. Här gäller att vara uppmärksam på att även om detta skulle vara visat för ett läkemedel eller en klass av läkemedel, så är det inte givet att ett annat preparat med en något annorlunda verkningsmekanism har samma effekt. Det finns flera exempel där en gynnsam effekt på en surrogatvariabel senare har visat sig vara förenad med en utebliven eller t o m negativ effekt på viktiga kliniska händelser (1).

Så se upp med surrogatvariabler! Överväg hur säkert det är att utfallet också speglar en relevant patientrelaterad effekt. Tänk också på att det vanligen kommer krävas att många fler patienter behöver behandlas för att uppnå ett gynnsamt patientrelaterat utfall än för att få effekt på surrogatmått.

Referens:

1. Rothwell PM. Lancet 2005; 365: 82-93



Absoluta och relativa riskskillnader

I en på senare tid ganska ofta förekommande annons för Asasantin Retard, refereras till den s.k. ESPRIT-studien, en randomiserad, kontrollerad, öppen studie som jämfört acetylsalicylsyra (ASA) givet som monoterapi med ASA givet i kombination med dipyridamol (Persantin), som sekundärprevention efter TIA eller mindre stroke av förmodad arteriell genes.

Detta är en intressant studie att diskutera ur olika aspekter, men här använder vi den för att diskutera hur storleken av en effekt kan uttryckas, i absoluta respektive relativa mått eller som **det antal patienter som behöver behandlas under en viss motsvarande tidsrymd för att förhindra ett fall av händelsen i fråga**, "numbers needed to treat" (NNT).

Det primära utfallsmåttet i studien var inträffandet av någon av följande händelser: död från alla vaskulära orsaker, icke-fatal stroke, icke-fatal hjärtinfarkt eller allvarligare blödningskomplikation.

Under studien följdes 2 739 patienter under i genomsnitt 3,5 år. I annonsen anges att i studien uppnåddes en relativ riskreduktion med 20 % för det primära utfallsmåttet.

Vad betyder då denna siffra?

Av studien framgår att 216 av 1 376 patienter i ASA-gruppen drabbades av det primära utfallsmåttet, medan motsvarande siffror i den kombinerade behandlingsgruppen var 173 av 1 363. Se nedanstående fyrfältstabell.

	Händelse	Ingen händelse	Totalt antal
ASA	216	1 160	1 376
ASA + dipyridamol	173	1 190	1 363

Den absoluta risken för det primära utfallsmåttet utgörs av den andel av gruppen som drabbats av händelsen i fråga, här **15,7 %** (216/1376) i ASA-gruppen och i den kombinerade gruppen **12,7 %** (173/1363). **Den absoluta riskskillnaden utgörs av differensen mellan dessa tal: 3 procentenheter** (15,7–12,7).

Den relativa risken utgörs av kvoten mellan risken för händelsen i behandlingsgruppen (i detta fall den kombinerade gruppen) och risken i kontrollgruppen (i detta fall ASA-gruppen) som här beräknas till **0,80** (12,7/15,7).

Den relativa behandlingseffekten kan också uttryckas som den relativa riskreduktionen 0,19 ((15,7–12,7)/15,7) **eller cirka 20 %** som anges i annonsen.

NNT utgörs av det inverterade värdet av den absoluta riskreduktionen, här beräknat till **33** (1/0,03), **d v s 33 patienter behöver behandlas i 3,5 år** (studiens genomsnittliga längd) **för att hindra ett fall av ovan definierade händelser**.

Så vilket är det mest korrekta sättet att uttrycka effekten, 3 %, 20 % eller NNT = 33?

Samtliga dessa är givetvis korrekt, men det är viktigt att vara medveten om vilket mått som används. Den relativa riskreduktionen ger vanligen "högre tal" och kan därför vara frestande att använda. Den absoluta riskreduktionen är som framgår av exemplet ovan beroende av risken i kontrollgruppen. Är det primära utfallsmåttet en vanlig händelse så blir den absoluta riskreduktionen större och därmed NNT mindre jämfört om händelsen från början är ovanlig.

Detta kan ofta illustreras i skillnaden i absolut effekt vid primär respektive sekundär prevention, där den relativa riskreduktionen av en given intervention kan vara av samma storleksordning, medan den absoluta effekten blir väsentligt lägre vid primär prevention då risken för händelsen är låg jämfört med sekundär prevention där det oftast rör sig om behandling av en grupp med mycket högre sjukdomsrisik.

Referens:

ESPRIT Study Group, Lancet 2006; 367:1665-73



Numbers needed to treat (NNT) – ett över- eller underutnyttjat begrepp?

I förra avsnittet diskuterades att en behandlingseffekt som kan anges som ett dikotomt* utfall kan uttryckas i såväl absoluta som relativa tal eller som "numbers needed to treat" (NNT), dvs det antal patienter som behöver behandlas under en viss tidsrymd för att förhindra ett fall av händelsen i fråga. Vid risker eller biverkningar används i stället termen "numbers needed to harm" (NNH).

NNT har, inte minst i EBM-sammanhang, lyfts fram som ett användbart sätt att uttrycka en behandlingseffekt och vi ser nu allt oftare att NNT presenteras i t ex läkemedelsannonser.

Rent matematiskt är NNT (eller NNH) ett begrepp som enkelt kan räknas ut som det inverterade värdet av den absoluta riskreduktionen (ARR) om man har kännedom om den absoluta risken för en händelse i en behandlingsgrupp respektive en kontrollgrupp ($1/ARR$).

För att NNT ska kunna användas och tolkas på ett nyanserat sätt så kan det vara värt att reflektera över några aspekter.

Även om det kan synas självklart så kan det vara lite utmanande att inse att alla läkemedelsstudier handlar om vilka resultat som kan uppnås hos en grupp av patienter, medan vi som förskrivare behandlar enskilda individer. NNT kan, lika litet som andra sätt att uttrycka effekten, inte hjälpa oss att förutsäga utfallet av en given behandling för enskilda patienter, men ger oss en mycket konkret uppfattning om vilken effekt vi kan förvänta oss på gruppnivå, om vi tillämpar den aktuella behandlingen för patienter i motsvarande situation.

Vi kan använda ett exempel från en studie där patienter med typ 2-diabetes, utan tidigare hjärtkärlsjukdom

och med normala LDL-kolesterolvärden, randomiserades till lipidsänkande behandling (atorvastatin) eller placebo för att studera den primärpreventiva effekten avseende insjuknande i hjärt-kärlhändelser (1). Efter i genomsnitt 3,9 års behandlingstid insjuknade 9,0 % i kontrollgruppen respektive 5,8 % i behandlingsgruppen, vilket avrundat ger $NNT = 32$. För att hindra ett fall av hjärtkärlhändelse måste således 32 patienter behandlas under cirka 4 års tid. Litet förenklat kan man då säga att 31 av dessa behandlas i "onödan", de skulle inte ha insjuknat utan behandling, medan några patienter insjuknar trots given behandling.

Som alla mått på skattningen av en effekt från en studie bör även NNT redovisas med angivande av ett konfidensintervall. Konfidensintervallet anger precisionen i skattning, ju snävare konfidensintervall, desto bättre precision. Vanligen anges ett 95 % konfidensintervall, som kan beskrivas som att med 95 % sannolikhet ligger det "sanna" värdet inom intervallets gränser. Det är tyvärr relativt sällan som konfidensintervall anges för NNT, men det borde vara regel just för att NNT kan te sig så skenbart exakt.

Använder vi siffrorna från vårt exempel ovan och beräknar konfidensintervaller för NNT (för formeln hänvisas till statistikböcker) blir detta 20-77. Det kan skrivas som $NNT (95 \% KI) = 32 (20-77)$, d v s den bästa uppskattningen av $NNT = 32$ men studiens data är förenliga med att det kan vara så lågt som 20 eller så högt som 77.

Kan man diskutera vid vilken storlek av NNT som en åtgärd är värd att överväga, eller vad som är ett högt eller ett lågt NNT? Nej det går som alla inser förstås inte. Det kan vara motiverat att använda behandlingar där NNT är högt, dvs vi behöver behandla många individer för att hindra ett utfall om det rör sig om allvarliga, kritiska eller viktiga händelser såsom död, invaliditet mm, medan låga NNT kan vara ointressanta om det rör sig om banala händelser. Däremot kan NNT ge värdefull information vid jämförelse av olika behandlingar vid samma tillstånd och med samma avsedda effekt.

Så rätt använt ger NNT värdefull, lättillgänglig information, men varning för okritiskt användande.

* utfall som kan anta två värden, t ex död eller levande, hjärtinfarkt eller icke hjärtinfarkt.

Referens:

1. Colhoun et al, Lancet 2004; 364:685-96.



Generaliserbarhet

"At best a trial shows what can be accomplished with a medicine under careful observation and certain restricted conditions. The same results will not invariably or necessarily be observed when the medicine passes into general use".

Austin Bradford Hill 1984

Om vi efter att ha granskat en studie, i det här fallet en läkemedelsstudie, kommer fram till att den förefaller tillförlitlig och att resultaten är kliniskt betydelsefulla så inställer sig nästa fråga – kan resultaten översättas till de patienter med samma sjukdom som vi vanligen ser i vår verksamhet? Detta brukar refereras till som studiens externa validitet, eller generaliserbarhet.

Att den randomiserade kontrollerade studien, om den är väl utförd, ger hög grad av tillförlitlighet när det gäller att värdera interventionsstudier råder det idag absolut enighet om, och nya läkemedel kan inte introduceras utan att randomiserade kontrollerade studier utförts.

Däremot så är det betydligt mindre studerat hur resultaten från randomiserade studier, som utförts under strikt kontrollerade betingelser på noggrant utvalda patienter, ska kunna översättas till klinisk praxis. Detta område har rönt betydligt mindre uppmärksamhet metodologiskt, och det är slående att aspekter på extern validitet sällan finns med vid myndighetsbeslut angående nya läkemedel, eller i nationella eller internationella "guidelines". Extern validitet är heller inte beaktat i "Good Clinical Practice", det regelverk som styr hur kliniska prövningar ska utföras.

Det finns heller inga allmänt accepterade riktlinjer för hur extern validitet ska bedömas i kontrollerade studier (1).

Hur stort är då problemet, och vilket är den viktigaste aspekten? Det kan förstås röra sig om såväl underutnyttjande av effektiva behandlingar p g a av antaganden om låg generaliserbarhet, som risk för överanvändning genom spridning till för stora patientgrupper. Den första aspekten är kanske ännu mer försummad i diskussionen än den senare.

Generaliserbarheten varierar naturligtvis påtagligt beroende på vilken intervention det är frågan om. Interventioner, där det finns en visad effekt medierad via en underliggande känd biologisk mekanism, fungerar sannolikt på motsvarande sätt även då behandlingen generaliseras, medan en intervention som bygger på högspecialiserad kompetens, t ex vissa avancerade operationsmetoder som kräver hög grad av träning, sannolikt fungerar sämre vid allmän spridning.

Den kanske vanligaste frågan är dock i vilken mån patienterna i studier liknar de patienter man vanligen möter.

I en studie från Nya Zeeland sökte man värdera hur många av de patienter med astma som man identifierat från en befolkningsgrupp, som skulle ha uppfyllt inklusionskriterierna i de centrala randomiserade kontrollerade studier som legat till grund för internationella riktlinjer. Man fann att endast en mindre andel skulle vara aktuella p g a de strikta kriterier som ställts upp i studierna (2).

Många gånger kanske detta ändå går att hantera som förskrivare genom att man försöker ställa sig frågan om det finns några avgörande skillnader mellan patienterna i studierna och de egna patienterna som talar för att en effektiv intervention inte skulle fungera hos de senare.

Ett omvittnat och för alla förskrivare känt och stort problem utgörs dock av de äldre som ofta är exkluderade ur studier och där det kan vara mycket svårt att dra slutsatser om generaliserbarhet från studier utförda på yngre.

För framtiden är det angeläget att fler pragmatiska studier görs, där så få exklusionskriterier ställs upp som möjligt för att ge säkrare svar på hur behandlingar fungerar i praktiken. Tills vidare är vi dock som förskrivare hänvisade till att försöka besvara dessa frågor själva utifrån den information som ges eller inte ges i studier.

I en mycket läsvärd artikel om generaliserbarhet av Peter Rothwell föreslås följande grova ”checklista” för värdering av generaliserbarhet (1).

- Bedöm i vilken miljö studien är utförd – finns skillnader i hälso- och sjukvårdssystem, primärvård jämfört högspecialiserad vård, skillnader i hur diagnos ställs och behandlingar genomförs som kan spela roll?
- Bedöm urvalet av patienter – hur tydligt har man redovisat vilka patienter som ingår i studien i förhållande till de som skulle kunnat ingå? Inklusions- och exklusionskriterier?
- Bedöm hur väl de ingående patienterna beskrivs avseende viktiga prognostiska faktorer t ex sjukdomsgrad, komorbiditet mm.
- Bedöm i vad mån behandlingen av patienterna i studien liknar hur de skulle behandlas i klinisk praxis.
- Bedöm hur relevanta effektmått i studien är för de patienter som finns i klinisk praxis, och hur väl patienterna följts upp.
- Bedöm hur biverkningar och komplikationer redovisats, är uppföljningstiden tillräckligt lång för att ge en klar bild av detta?

Referenser:

1. Rothwell PM. Lancet 2005; 65:82-93.
2. Travers J et al Thorax 2007; 62:219223.



Foto: Carsten Leth, Grängen



Den systematiska översikten och meta-analysen

Att det, med den snabba utveckling som råder inom det medicinska området, finns ett stort behov av att kunna sammanfatta aktuell kunskap har länge varit en självklarhet. Däremot har metodiken för att sammanfatta forskningsresultat utvecklats senare inom det medicinska vetenskapsområdet än t ex inom samhällsvetenskaperna. Medan traditionella översiktsartiklar (eng. narrative reviews) har varit vanliga har den systematiska översikten (eng. systematic review) och meta-analysen först under senare tid fått en självklar position.

Idag kräver ledande kliniskt orienterade medicinska tidskrifter att nya forskningsrön placeras in i sitt sammanhang, t ex har BMJ en rubrik "What is already known?" och "What this study adds" när nya forskningsrön publiceras. The Lancet kräver referens till aktuell systematisk översikt, eller uppmanar författare att genomföra sådana om de saknas inför publicering av kliniska försök. En välgjord systematisk översikt över randomiserade kontrollerade studier anses också ha det högsta bevisvärdet när det gäller att bedöma värdet av interventioner i sjukvården.

Vad kännetecknar då en systematisk översikt?

Ian Chalmers and Douglas Altman, välkända internationella experter inom EBM och biomedicinsk statistik, formulerade 1995 följande:

"A Systematic Review is a review that has been prepared using a systematic approach to minimising biases and random errors which is documented in a material and methods section."

Det kännetecknande för en systematisk översikt är således att det ska vara möjligt för läsaren att följa hur författaren/na nått fram till sin slutsats. På samma sätt som för originalstudier ska det finnas en metodbe-

skrivning som redogör för vilka kriterier som satts upp för att inkludera studier, hur litteraturen söktes, vilka kvalitetskrav som ställts upp för att inkludera enskilda studier, hur litteraturgranskningen genomförts samt hur slutsatserna syntetiserats. Till skillnad från den traditionella översiktsartikeln där en författare kan välja studier som stödjer den egna uppfattningen ska det i en systematisk översikt vara möjligt för läsaren att bedöma tillförlitligheten.

Metodiken för systematiska översikter är något olika utvecklad inom olika områden. I det följande fokuserar vi på systematiska översikter över randomiserade kontrollerade studier, dvs det slags studier som krävs inom läkemedelsområdet.

Vad är en meta-analys?

Med meta-analys avses en statistisk analys av resultaten från en systematisk översikt, om dessa kan uttryckas kvantitativt och summeras till ett sammanfattande mått på effekt. Meta-analys utförs oftast på så sätt att gruppdata från enskilda studier viktas och summeras. Är det möjligt att få tillgång till data från individuella patienter i de ingående studierna ger det ytterligare möjlighet till att utföra riktade analyser på subgrupper.

Resultaten i en meta-analys brukar uttryckas som en relativ risk eller oddskvot om det rör sig om dikotoma utfall, dvs utfallsmått av typen död/levande, recidiv/ej recidiv. Rör det sig om utfall i form av kontinuerliga variabler, såsom t ex blodtrycksnivåer, uttrycks det sammanfattande resultatet som en medelvärdeskiltnad som viktats efter de ingående studiernas tyngd (weighted mean difference). Meta-analyser brukar grafiskt presenteras i ett Forest-diagram, se fig 1.

Möjligheter och problem med systematiska översikter/meta-analyser

I meta-analys kan små, men betydelsefulla effekter upptäckas. Genom att data aggregeras i en meta-analys kan skillnader upptäckas som enskilda små studier inte kunnat påvisa. Skattningen av effekten blir också mer precis genom att den grundas på fler observationer. Det kan också vara möjligt att i förväg planera analys av effekten vid t ex olika doser eller hos skilda grupper. Genom att fortlopande utföra meta-analys, när nya betydelsefulla studier kommer inom ett område (sk kumulativ meta-analys), ges en möjlighet att avgöra när en intervention definitivt har visat effekt och ytterli-

gare forskning inom området är överflödigt och till och med oetisk. Det finns flera exempel där en kumulativ meta-analys kunnat visa utfall som först långt senare fått praktiskt genomslag. Ett exempel är användandet av betablockerare efter hjärtinfarkt, där den positiva effekten hade kunnat visas i en kumulativ metaanalys redan 1981, dvs långt innan detta blev klinisk rutin (1). Ett annat exempel är risken för negativa kardiovaskulära händelser vid användandet av cox-2 hämmare, där en statistiskt signifikant överrisk fanns redan år 2000, dvs fyra år innan preparatet drogs in (2).

Ett allvarligt problem i systematiska översikter och meta-analyser är om det existerar publikationsbias, dvs att vissa studier t ex sådana som visat negativa resultat inte blivit publicerade, då detta allvarligt kan snedvrider resultaten. Risken för detta bör bedömas såväl kvalitativt som med olika statistiska test och presenteras i översikten. I framtiden blir förhoppningsvis detta problem mindre då det går att få kännedom om påbörjade studier genom obligatoriska register. En systematisk översikt eller meta-analys måste alltså precis som originalstudier granskas. Just för att de kan vara så kraftfulla kan de få allvarliga konsekvenser om de är undermåligt utförda. En välgjord systematisk översikt eller meta-analys kan dock bidra väsentligt till vår kunskap. Dessutom identifieras ofta viktiga kunskapsluckor som kan ge uppslag till fortsatt väsentlig forskning.

Referenser:

1. Freemantle et al. BMJ 1999; 318:1730-7.
2. Jüni et al. Lancet 2004; 364:2021-9.



Foto: Carsten Leith, Nyllyttan

Med detta avsnitt avslutas serien om EBM för läkemedelsförskrivare. Hela serien finns på läkemedelskommitténs hemsida
– www.orebroll.se/lakemedel

Figur 1. Exempel på en meta-analys hämtad från Läkemedelsboken 2007/2008.

Den understa raden visar den kombinerade effekten från olika studier, t ex dödsfall, ny infarkt eller annan händelse. Den horisontella axeln är logaritmisk. Vid värdet "1", som uttrycker relativ risk eller oddskvot, är resultaten i grupperna lika. Symbolernas storlek är proportionella till studiernas storlek. De horisontella strecken utgör omfånget av ett 95 % konfidensintervall för värdet.



