

Den systematiska översikten grundval i evidensbaserad medicin

Ett av de viktigaste tillskotten till den kliniska medicinen under senaste årtiondet

Evidensbaserad medicin handlar om att fatta beslut om patienters utredning och behandling på basen av bästa tillgängliga vetenskap, sammanställd på ett systematiskt sätt. En central metod för kunskapshantering inom den evidensbaserade medicinen är därför den systematiska översikten, systematic review. Begreppet härrör från en avgörande artikel av Cynthia Mulrow från 1987 [1]. Hon studerade 50 traditionella översiktsartiklar som under åren 1985–86 publicerats i fyra tunga medicinska tidskrifter. Ingen av översikterna uppfyllde alla uppställda kriterier på en god vetenskaplig syntes av tillgänglig kunskap.

De närmaste åren växte ett empiriskt bekräftat underlag fram för hur en systematisk översikt bör genomföras och hur den kan (och bör) kritiskt granskas [2]. De tio kriterier som används återges i Faktaruta 1. En grundtanke är att den som skriver en systematisk översikt följer samma vetenskapliga grundprinciper som forskarna som genomförde de ursprungliga studierna. En god systematisk översikt är därför en vetenskaplig produkt i sig, science on science, och skall redovisas på ett sådant sätt att frågeställning, metod, genomförande och tolkning är så klara att andra forskare kan reproducera resultaten.

Ett flertal jämförelser mellan traditionella översikter (narrative reviews) och systematiska sådana visar stor risk för systematiska fel (bias) och både över- och underskattning av behandlingseffekter i de icke-systematiska översikterna [3]. Som en följd av detta har under nittioåren flera av de stora medicinska tidskrifterna, som JAMA, BMJ och Lancet, engagerat sig i den vetenskapliga diskussionen kring evidensbaserad medicin och kritisk granskning av forskning och publicerat

en mängd systematiska översikter. New England Journal of Medicine har där emot förhållit sig avvaktande och även publicerat mycket kritiska artiklar och ledare avseende metaanalyser och systematiska översikter. Den kritiska hållningen har till en del varit berättigad och tjänat att bromsa en alltför stor tillit till metoderna i sig.

Har kvaliteten i översikter förbättrats något sedan 1986? Nyligen publicerades en uppföljning av Mulrows undersökning omfattande 158 artiklar, varav endast två uppfyllde de tio krav som redovisas i Faktaruta 1 [4]. Knappt en fjärdedel redovisade hur litteratursökning utförts, hur originalstudierna granskats eller hur evidensen sammanvägts. Trots allt var resultatet betydligt förbättrat jämfört med tio år tidigare, men det visar också att vi har lång väg att gå innan översiktsartiklar i allmänhet är utförda med tillräckligt pålitlig metodik. Få uppfyller kraven på att kallas systematiska och på att utgöra en tillförlitlig grund för rekommendationer om behandling.

Den systematiska litteraturöversikten är ett av de viktigaste tillskotten till klinisk medicin under det senaste årtiondet. Därför har Läkartidningen beslutat att återkommande i kommenterad form presentera viktiga och välgjorda översikter.

Vi kommer också att med korta referat redovisa nya och spännande systematiska översikter och ge läsaren impulser att själv söka sig vidare och läsa dessa. (Internetadresser till översikterna ges i Faktaruta 2.)

De översikter som presenteras kommer huvudsakligen från följande tre källor:

1. systematiska översikter från the Cochrane Collaboration
2. systematiska översikter publicerade i referentbedömda tidskrifter
3. medicinska metodutvärderingar

Den evidensbaserade medicinen rymmer många nya sätt att se på vår kliniska verksamhet och på hur man överför forskningsresultat till mötet med den enskilde patienten eller till policybeslut, vårdprogram eller prioriteringsunderlag. I serien om evidensbaserad

Sammanfattat

- Evidensbaserad medicin kräver tillgång till bästa vetenskapliga underlag, sammanställt på ett systematiskt sätt.
- Traditionella översiktsartiklar redovisar sällan hela kunskapsbasen, innehåller ofta systematiska fel (bias) och överskattar mestadels behandlingseffekter.
- En systematisk översikt berör en fokuserad klinisk fråga, använder en strikt metodik för att finna, granska och kvalitetsgradera relevanta studier vars resultat oftast sammanfattas kvantitativt i en metaanalys.
- En välgjord systematisk översikt ger det bästa underlaget för att fatta beslut om riktlinjer för behandling av patienter men måste i det enskilda fallet tolkas i ljuset av klinisk erfarenhet och patientens preferenser.
- Cochrane Collaboration publicerar elektroniskt (CD-ROM och Internet) ständigt uppdaterade systematiska översikter som är fritt tillgängliga för Läkarförbundets medlemmar.
- De stora allmänna medicinska tidskrifterna publicerar i ökande utsträckning välgjorda och viktiga systematiska översikter, ofta fritt tillgängliga via Internet.
- Medicinska utvärderingsorganisationer, såsom SBU, sammanställer breda systematiska kunskapsunderlag, ofta kompletterade med hälsoekonomiska analyser.
- Medicinska tidskrifter och deras läsare bör ställa mycket höga krav på översikter.

Författare

MATS ELIASSON

med dr, överläkare, Medicin, Sunderby sjukhus, Luleå, projektsamordnare, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU).

E-post: Mats.Eliasson@nll.se

FAKTARUTA 1

Tio kriterier på god vetenskaplig metodik i en systematisk översikt

1. Inriktad på en fokuserad fråga
2. Metoden för litteratursökning väl beskriven
3. Explicita kriterier för inklusion och exklusion av studier
4. Ingående studiernas metodik kvalitetsbedömd
5. Reproducerbar granskning och bedömning av originalstudier
6. Framtida forskningsbehov utpekade
7. Motstridiga resultat (heterogenitet) explorerade och tolkade
8. Kvantitativ syntes utförd där så är lämpligt och möjligt (metaanalys)
9. Viktiga patientrelaterade effektmått studerade
10. Fyndens generaliserbarhet diskuterad

medicin kommer läsaren att möta diskussion om ämnen som:

- Varför är randomisering, blindning och bortfall så viktiga i kliniska studier?
- Hur kan jag lära mig kritiskt granska vetenskapliga rapporter?
- Att läsa, förstå och förhålla sig kritiskt till metaanalyser
- Varför är surrogat-effektmått farliga och vad är egentligen de viktiga effekterna av en behandling ur patientens perspektiv?
- Varför är det vetenskapligt bedrägligt att publicera samma data vid flera tillfällen?
- När kan man lita på att det finns en generell klasseffekt av en grupp läkemedel?

Systematiska översikter i the Cochrane Library

Medlemmar i Läkarförbundet har numera fri tillgång till de databaser som ingår i the Cochrane Library. Via förbundets webbplats (www.slf.se) loggar man in med sitt medlemsnummer och efternamn på »Doktors sida» och klickar på »Cochrane» i den meny som finns till vänster. På webbsidan som kommer upp finns dels en svensk manual i att använda the Cochrane Library, dels en länk till dess webbplats.

Här följer några exempel på nyligen publicerade systematiska sammanställningar i the Cochrane Library. S k debriefing av personal som varit engagerad i traumatiska akutvårdsinsatser har blivit vanlig i svensk sjukvård. En sammanställning av åtta studier där personer som nyligen utsatts för en traumatisk händelse deltagit i individuell debriefing vid ett tillfälle visade ingen minskad risk för att utveckla posttraumatiska stressstillstånd, depression eller

FAKTARUTA 2

Internetadresser till källorna för de kommande översikterna

The Cochrane Collaboration	http://www.cochrane.org/
Läkarförbundet	http://www.slf.se/
JAMA	http://jama.ama-assn.org/
N Engl J Med	http://www.nejm.org/
BMJ	http://www.bmj.com/
Lancet	http://www.thelancet.com/
Ann Intern Med	http://www.acponline.org/journals/annals/annaltoc.htm
INAHTA (Internationellt nätverk för HTA)	http://www.inahta.org/
CCOHTA	http://www.ccohta.ca/
MSAC	http://www.health.gov.au/haf/msac/

ångest [5]. Författarna avråder från obligatorisk individuell debriefing vid traumatisationsfall men tillägger att man inte värderat nyttan av gruppverksamhet. Sju studier av antituberkulös terapi vid Crohns sjukdom redovisas i en metaanalys som inkluderade 355 patienter [6]. Tillägg av antituberkulösa medel till standardbehandling ökade inte andelen patienter som bibehöll remission men i de två små studier som först använde steroider för att nå remission kunde betydligt fler patienter undvika nya skov. Steroidbehandling berörs också i en översikt om Guillain-Barrés syndrom omfattande 378 patienter i sex studier [7]. Efter fyra veckor var det ingen skillnad i neurologisk funktion mellan dem som fått steroidbehandling och dem som fått placebo.

The Cochrane Library har god täckning inom vården av svårt sjuka patienter, speciellt inom neonatologin där en aktuell översikt jämför dopamin- och dobutaminbehandling av hypotensiva för tidigt födda barn [8]. Man fann inga skillnader i dödlighet eller svåra cerebrala komplikationer men dopamin var mer effektivt för att höja blodtrycket, vilket dock bör uppfattas som ett surrogat-effektmått. De forskare som studerat effekten av intravenösa immunglobuliner vid sepsis eller septisk chock identifierade 23 relevanta studier som rapporterade dödlighet [9]. Metaanalysen påvisade en 40-procentig relativ riskreduktion för död med polyklonalt immunglobulin medan antiendotoxiner eller anticytokiner inte påverkade dödligheten. Den absoluta mortalitetsreduktionen var 4,2 procentenheter (från 38,2 till 34 procent), dvs 24 patienter måste behandlas för att rädda ett liv.

I the Cochrane Library hittar man även analyser av vardagliga krämpor och tillstånd. Nageltrång med åtföljande paronyki behandlas ofta med någon form av avlastning eller evulsio men har en tendens att återkomma. Lokalbehandling av nagelmatrix med fenol efter

evulsio minskade dramatiskt risken för recidiv jämfört med enbart evulsio men ledde till en påtaglig ökning av postoperativa komplikationer [10]. Illamående under tidig graviditet reducerades bra av antihistaminer, men också pyridoxin (vitamin B₆) och akupressur hade effekt jämfört med placebo [11]. Ultraljudsbehandling vid akut fotledsdorsion påverkade inte läkning och funktion efter sju dagar, enligt en metaanalys av fyra studier av modest kvalitet [12].

Påtagligt många översikter berör ämnen i utkanten av skolmedicinen med oftast nedslående resultat vad gäller möjligheten att besvara frågan om effektivitet. Granskarna har oftast svårt att hitta några randomiserade och kontrollerade studier att basera sina slutsatser på. I dessa fall är det viktigt att hålla isär »avsaknad av bevis» från »bevis för avsaknad av effekt». Självklart skall frågan om huruvida behandlingen fungerar hållas öppen tills studier med adekvat design och statistisk styrka har presenterats. Holländska forskare studerade hypotesen att intag av vitlök skyddar mot arterioskleros [13]. Trots intensivt sökande efter studier hos fabrikanter och företrädare för vitlökssterapi lyckades man bara hitta en randomiserad studie av 78 patienter med claudicatio. Efter tolv veckor skilde sig gångsträcken inte mellan dem som fått vitlök och dem som fått placebo. Knappt en tredjedel av dem som fått vitlök klagade över lukten! Försöket att klarlägga ifall musikutövning fyller en funktion vid behandling av dementa patienter misslyckades likaså då inga relevanta studier har publicerats [14]. Nästan lika illa var utfallet vid sammanställningen av antioxidanter och mineraltillskott för att förebygga makuladegeneration [15]. Endast en studie identifierades, och den påvisade inte någon effekt av preparaten. Studier av akupunktur vid rökning utgör ett undantag i detta sammanhang. Sammanlagt 18 studier inkluderas i en översikt som med stor tyngd drar slut-

satsen att akupunktur inte ökar sannolikheten för rökfrihet efter ett år [16].

Systematiska översikter i medicinska tidskrifter

Ett bra exempel på en översikt från »vanliga» medicinska tidskrifter berör orala antikoagulantia (OAK) vid kranskärslsjukdom där det fortfarande råder många oklarheter om nytta och risker. Till detta har bidragit att tidiga studier var små, övervakning av behandlingen med hjälp av INR (international normalized ratio) är obekvämt och blödningsrisken stor. Tillkomst av nya trombocyt-aggregationshämmare ledde också intresset bort från OAK, men trots att de nya preparaten börjat användas är frekvensen återinsjuknande och mortalitet vid kranskärslsjukdom ännu hög. En nypublicerad noggrann metaanalys utgående från McMaster University inkluderade 31 randomiserade studier från 1960 fram till 1999, med minst tre månaders uppföljning, i syfte att klarlägga om OAK, med eller utan tillägg av acetylsalicylsyra (ASA), reducerar frekvensen av reciderande hjärtinfarkt, slaganfall eller dödlighet och samtidigt väga in förekomsten av allvarliga blödningar [17].

Slutsatsen är att balansen mellan nytta och risk (i form av blödningar) är relaterad till intensiteten i behandlingen med OAK. Vid en jämförelse mellan lågintensiv antikoagulantibehandling (INR < 1,5) kombinerad med ASA och behandling med enbart ASA förebygger kombinationsbehandlingen 7 »händelser» (död, infarkt eller slaganfall) per 1 000 patienter men till en kostnad av 5 större blödningar. Måttlig till intensiv OAK-behandling (INR 2–4,8), jämfört med ASA, förebygger 13 händelser till priset av 14 blödningar, medan tillägg av ASA till OAK, i denna situation, förhindrar 54 händelser med 16 blödningar som följd. Jämförelser mellan OAK och placebo är av mindre relevans då ASA i dag är standardbehandling, men man kan notera att intensiv OAK-behandling (INR 2,8–4,8) förhindrade 98 händelser vid jämförelse med placebo, med 39 blödningar som följd. Författarnas slutsats är att kombinationen av moderat till intensiv OAK-behandling med ASA ter sig lovande med en modest blödningsrisk. Studier pågår för att närmare belysa denna behandling.

Medicinska utvärderingsorganisationers arbete

Att utvärdera medicinska metoder innebär oftast att sammanställa ett stort antal systematiska översikter inom en gemensam ram för att belysa en större frågeställning (t ex hur bör astma och KOL behandlas?) och att sedan komplettera sammanställningen med hälsoekonomiska och etiska analyser. I Sve-

rige representeras detta av SBU:s arbete, och internationellt betecknas arbetssättet som Health Technology Assessment, (HTA). SBU:s systerorganisationer publicerar många nyttiga rapporter, många på engelska eller med engelsk sammanfattning. Den kanadensiska HTA-organisationen redovisade 1999 en kritisk granskning av insulin lispro (»direktverkande») och fann inga övertygande belegg för en generellt förbättrad metabol kontroll trots lägre blodsockerstegringar efter måltid än vid användning av vanligt snabbinsulin [18]. Från Australien rapporteras att transmyokardiell laserbehandling av kranskärslsjukdom inte kan anses vara etablerad behandling med tanke på en perioperativ mortalitet på 3–5 procent och osäkra långtidseffekter [19].

Översikter bör alltid utföras och redovisas på ett systematiskt sätt, och medicinska tidskrifter bör kräva detta. Den läsare som vill ha en kunskapssammanställning med minsta risk för systematiska fel och största möjlighet att ge en realistisk bild av behandlingsnyttan bör söka efter översikter som uppfyller kriterier på systematik. Läkartidningen vill med denna serie bidra till att göra detta enklare.

Referenser

- Mulrow CD. The medical review article: state of the science. *Ann Intern Med* 1987; 106: 485-8.
- Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 272: 1367-71.
- Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomised control trials and recommendations of clinical experts. Treatment for myocardial infarction. *JAMA* 1992; 268: 240-8.
- McAlister FA, Clark HD, van Malraven C, Straus SE, Lawson FME, Moher D, Mulrow CD. The medical review article revisited: has the science improved? *Ann Intern Med* 1999; 131: 947-51.
- Wessely S, Rose S, Bisson J. Brief psychological interventions (»debriefing») for immediate trauma related symptoms and the prevention of post traumatic stress disorder (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 1999.
- Borgaonkar M, MacIntosh D, Fardy J, Simms L. Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 1999.
- Hughes RAC, van der Meché FGA. Corticosteroid treatment for Guillain-Barré syndrome (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 1999.
- Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm neonates (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 1999.
- Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JBV. Intravenous immuno-

globulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 1999.

- Rounding C, Hulm S. Surgical treatments for ingrowing toenails (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 1999.
- Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 1999.
- Van der Windt DAWM, Van der Heijden GJM, Van den Berg SGM, Ter Riet G, De Winter AF, Bouter LM. Ultrasound therapy for acute ankle sprains (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 1999.
- Jepson RG, Kleijnen J, Leng GC. Garlic for peripheral arterial occlusive disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 1999.
- Koger SM, Brotons M. Music therapy for dementia symptoms (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 1999.
- Evans JR, Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplementation for preventing age-related macular degeneration. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 1999.
- White AR, Rampes H, Ernst E. Acupuncture for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 1999.
- Anand S, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 2058-2067.
- Shukla VK, Otten N. Insulin lispro: a critical evaluation. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 1999.
- Transmyocardial laser revascularisation. Canberra: Medicare Services Advisory Committee (MSAC), 1999.

Summary

**Systematic review the foundation of evidence based medicine
One of the most important contributions to clinical medicine of the past decade**

Mats Eliasson

Läkartidningen 2000; 97: 2726-8.

The traditional narrative review has been shown repeatedly to be biased, mostly towards exaggerated treatment size effects. In contrast, the systematic review follows a strict protocol regarding focused questions, explicit criteria for literature searches, inclusion and exclusion criteria, critical appraisal and a synthesis which is quantitative when appropriate. There is empirical evidence that bias is reduced and that the conclusions reached have greater validity for the construction of treatment guidelines. In this paper three sources of systematic reviews are identified: the Cochrane Library, reviews published in peer-reviewed journals, and assessments of health technology (HTA-reports). Editors are encouraged to publish systematic reviews after proper critical appraisal, and readers are advised to search for such reviews when in need of guidance on important clinical questions.

Correspondence: Mats Eliasson, Dept of Medicine, Sunderby sjukhus, SE-971 80 Luleå, Sweden.

E-mail: Mats.Eliasson@nll.se