

Kritisk læsning af kliniske forsøgsresultater

Introduktion

Kliniske forsøgsresultater udgør alle de data, målinger og statistiske analyser, der genereres i løbet af en klinisk undersøgelse. De omfatter en beskrivelse af undersøgelsespopulationen, baselinedata, målinger, der registrerer behandlingens effekt på deltagerne, samt uønskede hændelser, der opleves af undersøgelsesdeltagerne. Kliniske forsøgsresultater og -analyser bliver kommunikeret ud til offentligheden via forskellige kanaler, især på videnskabelige møder og i medicinske tidsskrifter.

Læserne bør læse kliniske forsøgsresultater med et kritisk blik, især med hensyn til at vurdere niveauerne af evidens og identificere eventuelle mulige fejlkilder i publikationen. Læseren skal tage højde for relevant information fra de bedste forhåndenværende kilder. Læseren kan gennemse den eksisterende litteratur for at identificere relevante artikler via de tilgængelige kanaler – f.eks. PubMed. Læseren kan også overveje tekster, der er udgivet af velrenommerede organisationer (f.eks. Det Europæiske Lægemiddelagentur, FDA eller nationale eller internationale paraplypatientforeninger).

Artiklen nedenfor besvarer spørgsmål, som den kritiske læser kan tænkes at ville stille i sin gennemgang af kliniske forsøgsresultater.

Er undersøgelsen pålidelig?

- Overvej, om **formålet** og hypotesens præcise formulering står helt klart.

- Kan resultaterne af undersøgelsen **generaliseres** til den bredere befolkning? Læseren skal overveje, hvem resultaterne af forsøget kan anvendes på. Der skal være en beskrivelse af den rekrutterede stikprøvepopulations karakteristika.
- Er alle **behandlinger, der bruges i undersøgelsen, beskrevet klart**, og vil den eksperimentelle behandling være relevant i forhold til læserens spørgsmål?
- Hvad er de sandsynlige **fordele og risici** for patienten ved behandlingen?
- Overvej eventuelle **interessekonflikter** – om man kan stole på forskningens ægthed og objektivitet eller ej.

Er undersøgelsesmetoden passende i forhold til at vurdere den erklærede hypotese?

- Er **referencebehandlingen** en fair komparator (sammenligning), der stemmer overens med aktuel praksis? Er komparatoren et placebo, tilgængelig terapi, bedste understøttende behandling eller en historisk kontrolgruppe?
- **Undersøgelsespopulationen skal være klart defineret**. Det skal fremgå tydeligt, om hele populationen eller et undersæt er blevet undersøgt, og om der er nogen mulig udvælgelsesbias. Overvej relevansen og årsagerne til, at patienter eventuelt har forladt undersøgelsen.
- Vurder, om **kontrolgruppen** passede godt til undersøgelsen, og om de eventuelle eksklusionskriterier var valide.
- Er undersøgelsens **endepunkter** veldefinerede og relevante?
- Fremgår det tydeligt, hvordan undersøgelsen blev **gjort statistisk signifikant** med henblik på at nå det primære endepunkt?

- Var undersøgelsen **lang nok til, at udfaldet kunne måles**, og der kunne registreres nok hændelser?

Er resultaterne overbevisende?

- Resultaterne skal præsenteres tydeligt og objektivt med en **tilstrækkelig detaljerighed** – f.eks. resultater inddelt efter sygdomsstadie, alder, køn og/eller eventuelle konfunderende faktorer.
- Overvej, hvor overbevisende resultaterne er, om **statistikkerne er relevante**, og om der findes nogen alternative forklaringer på resultaterne.
- Find **“loss-to-follow-up”-frekvensen** i løbet af undersøgelsen, og find ud af, hvordan **ikke-responder** er blevet håndteret – f.eks. om de er blevet betragtet som behandlingsfejl eller inkluderet separat i analysen.
- Kontrollér, om der er nogen form for **bias**. Vurder, om forskerne har kontrolleret eller reduceret denne risiko.

Er diskussionsafsnittet overbevisende?

- Diskussionen skal indeholde **alle resultaterne** af undersøgelsen, ikke kun dem, der har underbygget den oprindelige hypotese.
- Diskussionen skal handle om, hvorvidt de oprindelige målsætninger er nået, og om **de(t) relevante forskningsspørgsmål er blevet besvaret**.
- Vurder, om forfatterne har **udelukket mulig bias** og gennemgået undersøgelsens mulige begrænsninger.
- Kontrollér, om der er lavet nogen generaliseringer ved, at undersøgelsesresultaterne er blevet forkert anvendt.
- Kontrollér, om den flugter med den **eksisterende litteratur** (hold altid øje med andre publikationer om samme emne).

Er den demonstrerede effekt klinisk signifikant?

- Vurder kritisk, om den påståede effekt er klinisk relevant – **har den en betydelig virkning på patientens sundhed?** En statistisk signifikant effekt kan f.eks. være så svag, at den ikke er klinisk relevant for patienten. Jo større forsøget er, desto mindre kraftig bliver den effekt, der kan registreres. En statistisk signifikant men ikke klinisk relevant effekt kan f.eks. være resultatet af et for stort eller statistisk stærkt klinisk forsøg.
- På den anden side er manglende evidens ikke lig med manglende effekt. Når der findes en statistisk signifikant forskel på undersøgelsesarmene, betyder det ikke, at de sammenlignede behandlinger er ækvivalente (ens). Det skyldes, at statistiske test ikke måler evidens til at underbygge hypotesen, men i stedet søger at evaluere den evidens, der underbygger, at nulhypotesen ikke er sand (evidens, der underbygger nulhypotesen). Statistiske test søger med andre ord at validere nulhypotesen. Selvom der reelt er forskel mellem behandlingernes virkning, kan en statistisk test være ikke-signifikant på grund af tilfældighedernes spil (type II-fejl), eller fordi der ikke er en tilstrækkelig mængde tilgængelig information (lille forsøgsstørrelse eller manglende statistisk signifikans).

Er konklusionerne valide?

- De konklusioner, som forfatteren præsenterer, skal være underbygget af de **tilgængelige data**. Kontrollér, at konklusionerne vedrører de erklærede formål og målsætninger med undersøgelsen.