

Metaanalysen bra hjälpmedel vid litteraturgranskning

Gör analys av tidigare studier både mer effektiv och mer objektiv

Metaanalys syftar till att genom en systematisk och kvantitativ analys göra litteraturgranskningar mer effektiva och objektiva. Det råder knappast något tvivel om att metaanalys har haft betydelse vid bedömning av litteraturen från kliniska randomiserade försök, och att resultaten har påverkat klinisk praxis. Den nu aktuella frågeställningen gäller om metaanalys också skall kunna ha betydelse vid icke-experimentell forskning. Här måste andra hjälpmedel till, utöver »pooling» och andra grundläggande metoder, för att ta hänsyn till den större metodologiska komplexiteten. Även om det börjar komma exempel på detta är erfarenheterna fortfarande begränsade.

En rimlig bedömning är dock att metaanalys kommer att få en allt större roll vid litteraturgranskning även av epidemiologisk och annan icke experimentell forskning.

Större behov av systematisk analys av litteraturen

Den mycket snabba ökningen av medicinsk forskning har lett till ett allt större behov av systematisk sammanställning och objektiv analys av den samlade vetenskapliga litteraturen inom olika områden. Detta gäller i lika hög grad litteratur om behandlingsmetoder som litteratur om etiologi och prevention. Enskilda studier tillåter som regel inte bestämda slutsatser, t ex om effektiviteten hos en behandlingsmetod eller om ris-

kerna med en miljöfaktor, och den samlade litteraturen kan vara motsägelsefull och svårtolkad.

Traditionellt har litteratursammanställningar gjorts av erfarna forskare eller expertpaneler som läst och värderat litteraturen och kommit fram till en sammanfattande slutsats. Frågan är dock om litteraturen kan sammanställas mer systematiskt och mer objektivt genom metaanalys.

Metaanalys har hittills använts framför allt i samband med randomiserade försök, och det råder knappast något tvivel om att flera av dessa varit utomordentligt framgångsrika och lett till slutsatser som direkt påverkat medicinsk praxis. Ett av de bästa exemplen är metaanalyserna av adjuvant kemoterapi och av tamoxifen vid primär behandling av bröstcancer [1, 2]. Sverige har bidragit substansiellt genom metaanalyser av landets studier av effekterna av bröstcancerscreening [3].

Bredare tillämpning av metaanalys?

Det finns nu förhoppningar om att metaanalys skall kunna spela en roll också i andra sammanhang än vid randomiserade försök. Vid icke randomiserade studier finns många fler faktorer att ta hänsyn till, och det är tämligen självklart att en beräkning av den genomsnittliga effekten från ett antal studier med olika design inte ger något särskilt meningsfullt resultat. Frågan är därför om den metaanalytiska metodarsenalen kan utvidgas till att innefatta även icke randomiserade studier inom klinisk och epidemiologisk forskning. Det finns betydande förhoppningar om detta, och även om erfarenheterna hittills är begränsade finns redan ett antal framgångsrika exempel, bl a sammanställningarna av p-piller, av hormonbehandling i klimakteriet och av fettkonsumtion i relation till bröstcancer [4-6].

Meta är grekiska för *efter*. Metaanalys är alltså en retrospektiv studie av

studier där observationerna utgörs av de tillgängliga undersökningarna, i stället för – som vi är vana vid – av individer eller patienter. En metaanalys skall alltså uppfattas som en studie i sig, och måste följa samma principer som andra studier. Precis som andra studier förutsätter en framgångsrik metaanalys väl preciserade hypoteser och genomtänkt design.

Pooling – ett verktyg

Ett av flera verktyg som används inom metaanalysen är pooling. Det innebär att den genomsnittliga effekten i ett antal studier skattas med hjälp av en viktningssätt som tar hänsyn till de olika studiernas relativa storlek. Om den enda förklaringen till skillnader i uppmätt effekt mellan enskilda studier är slumpen, så är pooling det självklara sättet att sammanfatta resultaten. Man framkallar på så sätt en situation som är analog till den där en enda stor studie genomförts som hade omfattat samtliga de individer som ingår i de sammanvägda studierna.

Att som alternativt agnostiskt räkna antal studier som är positiva respektive negativa i förhållande till en viss hypotes är ofta gravt missvisande, men inte helt ovanligt.

Att väga samman resultaten från en grupp publicerade undersökningar är enkelt. Det är inte lika enkelt att avgöra om man bör poola, eller snarare vilka

Författare

ANDERS AHLBOM

professor, institutet för miljömedicin, Karolinska institutet och Samhällsmedicin, Stockholms läns landsting

HANS-OLOV ADAMI

professor, institutionen för medicinsk epidemiologi, Karolinska institutet, Stockholm.

Medicinsk kommentar är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.

Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!

studiers resultat som kan poolas. För randomiserade kliniska försök, särskilt sådana som är designade som multicenterstudier, är situationen förhållandevis enkel. Potentiellt relevanta studier identifieras, studieprotokoll och genomförande granskas och därefter sammanvägs de studier som uppfyller vissa kriterier, medan övriga studier lämnas åt sidan.

Tolkningen av resultatet från en sådan metaanalys bör naturligtvis inte göras mekaniskt. Precis som i annan forskning måste resultatet vägas mot annan information som belyser bl a biologisk rimlighet, tillämpbarhet och generaliserbarhet.

Andra hjälpmedel

Det finns alltså förhoppningar om att metaanalys skall kunna bidra till en mer systematisk och mindre subjektiv utvärdering även av icke-experimentella studier. Här måste dock andra hjälpmedel till som tar hänsyn till den större metodologiska komplexiteten vid icke-experimentella undersökningar. Principen består i att ett antal hypoteser formuleras om vad som kan ha lett till skillnader i resultat mellan olika studier. Dessa hypoteser testas sedan i tur och ordning, på olika sätt beroende på hypotesens innehåll. Exempel på hypoteser som kan komma i fråga är »publication bias», prospektiv eller retrospektiv design, uppföljningsperiodens längd och felklassificering av undersökningssindivider.

»Publication bias» introduceras om en studies resultat påverkar sannolikheten att den publiceras. Om sådan bias misstänks kan hypotesen studeras. Till exempel kan »publication bias» angripas genom en analys av den statistiska fördelningen av de publicerade resultaten. Detta kan ske genom att resultaten plottas mot undersökningsstorlek. Utan »publication bias» bör man förvänta sig en symmetrisk fördelning av resultaten oberoende av undersökningens storlek. Om »publication bias» föreligger bör

det i första hand saknas små studier med liten eller ingen effekt. Man kan också undersöka om det finns någon trend i effektstorleken. Om ett forskningsområde har blivit kontroversiellt med motstridiga resultat, så är positiva och negativa fynd antagligen lika intressanta att publicera, men inom ett nytt område med begränsad tidigare forskning torde negativa studier ha begränsat intresse, särskilt om de är små.

Betydelsen av tillförlitlighet i exponeringsbestämning kan angripas på följande sätt. Om det finns en sann effekt av exponeringen förväntar man sig att denna kommer fram tydligare om exponeringen mäts med stor tillförlitlighet än om den mäts med en grov skattning.

Följaktligen kan man analysera om det finns ett samband i litteraturen mellan effektens storlek och det sätt på vilket exponeringen skattats. På motsvarande sätt kan man för att utvärdera selektionsbias göra jämförelser mellan de studier som valt kontroller från andra patientgrupper och de studier som gjort ett mer representativt urval ur den allmänna befolkningen.

Vår uppfattning är att metaanalyser kommer att få en framträdande roll som ett hjälpmedel vid litteraturgranskning även av icke randomiserade studier. Det förefaller mest sannolikt att de kommer att bli ett hjälpmedel som används sida vid sida med mer traditionella granskningsmetoder. Vi har inga illusioner om att alla problem vid litteratursammansättningar skall kunna lösas med statistisk metodik, och det är heller inte avsikten med metaanalys.

Ett illustrativt exempel är en metaanalys av homeopati som publicerades i Lancet för ett år sedan, och där slutsatsen blev att homeopati var verksamt [7]. Det poolade resultatet visade förvisso på en effekt, men resultatet måste givetvis tolkas tillsammans med annan information; i så fall skulle slutsatsen sannolikt ha blivit en annan.

Ett annat aktuellt exempel är fråge-

ställningen om finansieringskällan har någon betydelse för forskningsresultaten. Det är en problemställning som diskuteras länge, och det finns nu en metaanalys som studerat frågan [8]. Det är en sammanställning av över 100 reviewartiklar om passiv rökning som klassificerades efter om slutsatsen blev att det fanns en hälsoeffekt till följd av passiv rökning eller ej. Genom en multivariat analys av artiklarna, en sk metaregression, kunde man påvisa en tydlig effekt på slutsatserna av om artikeln var industrisponsrad eller ej, dock ej av någon annan faktor.

Referenser

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. Lancet 1992; 339: 1-15.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. Lancet 1992; 339: 71-85.
3. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. Lancet 1993; 341: 973-8.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996; 347: 1713-27.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047-59.
6. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Bee-son L, van den Brandt PA, Folsom AR et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer – a pooled analysis. N Engl J Med 1996; 334: 356-61.
7. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Lancet 1997; 350: 834-43.
8. Barnes DE, Bero LA. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. JAMA 1998; 279: 1566-70.