

Cochranesamarbetets betydelse för evidensbaserad medicin

Cochranesamarbetet är en internationell organisation, med syfte att hjälpa bl a läkare och andra behandlare att fatta väl-informerade beslut om interventioner i sjukvården.

När man söker information om ett relevant kliniskt problem, kan man känna sig lite i samma situation som en bergsbestigare. Berget av litteratur är så stort, att det kan vara lika utmattande, dyrt och långvarigt att nå upp på toppen av Mount Evidence inom ett givet område som att bestiga Mount Everest. Den enskilda kliniker kan självklart inte klara att plöja igenom litteraturen varje gång han ställs inför en viktig fråga, men den nödvändiga informationen kan erhållas om vi delar arbetet mellan oss. Detta försöker man göra i det internationella Cochranesamarbetet.

Det har påpekats i den danska diskussionen att kardiologerna i jämförelse med gastroenterologerna sällan tvivlar om något, vilket de kanske borde göra i högre grad. Införandet av streptokinas i behandlingen av hjärtinfarkt påminner t ex om införandet av antibiotikabehandling vid magsår framkallat av *Helicobacter pylori*. Längre efter att evidensen konstaterats föreligga fortsatte man att i läroböcker och översiktsartiklar skriva att streptokinas bara skulle användas vid speciella indikationer [1]. Behandlingen rekommenderades därför inte rutinmässigt förrän i slutet av 1980-talet, även om kunskapen uppnåddes omkring tio år tidigare. Man kan illustrera den ackumulerade evidensen

med att göra en kumulativ metaanalys, där man varje gång man har en ny undersökning »lägger ihop den» med dem som tidigare publicerats. Då ser man att den första undersökningen inom området, som publicerades 1959, hade en mycket positiv effekt, men eftersom denna hade utförts på bara 23 patienter var resultatet behäftat med stor osäkerhet. Det är mycket karaktäristiskt att de små, tidiga undersökningarna är alltför positiva, men efter hand får vi en mer stabil uppskattning av effekten av streptokinas.

Detta exempel är välkänt, och kanske känner några också till det motsatta exemplet, där man i läroböcker och översiktsartiklar fortsatte med att rutinmässigt rekommendera lidokain vid hjärtinfarkt, även om de kumulativa undersökningsresultaten under hela perioden ligger på den skadliga sidan. Även om effekten inte är *signifikant* skadlig, måste man säga att det är en besynnerlig diskrepans mellan rekommendationerna och evidensen.

Cochranesamarbetet

Cochranesamarbetet startade 1993 i Oxford. Det är en internationell organisation, vars syfte är att hjälpa läkare och andra behandlare, patienter, politiker och övriga aktörer att fatta välunderbyggda beslut om interventioner i hälso- och sjukvården.

Det gör vi framför allt genom att samla in randomiserade och kontrollerade studier (som vi handsöker i litteraturen), utföra metaanalyser utifrån dessa studier och uppdatera analyserna när det kommer fram nya studier. Cochranesamarbetet är uppkallat efter en brittisk epidemiolog, Archie Cochrane, som för många år sedan kritiserade professionen för att inte varje specialitet sammanställde sådana uppdaterade sammanfattningar av alla tillgängliga randomiserade studier.

En av huvudprinciperna för Cochranesamarbetet är samarbete framför konkurrens, bl a för att undvika dubbel forskning.

En annan princip är att Cochranedatabasen skall vara lätt tillgänglig, vilket vi försöker åstadkomma genom att hålla priset nere på drygt 1 500 kr om året,

»REDAKTIONSRTA»

Är du intresserad av att delta i Cochranesamarbetet? Du kan kontakta det nordiska Cochranecentret på e-postadress: general@cochrane.dk.

Du kan också kontakta den svenska representanten i centrets styrgrupp: Mats Eliasson vid Statens beredning för medicinsk utvärdering: Mats.Eliasson@nll.se tel 0920-28 20 00

Om det finns tillräckligt intresse kommer ett möte om att arbeta med Cochrane att anordnas i Stockholm i höst. Kurser i att skriva protokoll och genomföra metaanalyser i Cochranes programvara kommer i så fall också att arrangeras inom landet. Kontakta Mats Eliasson.

trots att databasen utkommer fyra gånger årligen.

Vi skall också vara uppdaterade, och det vi gör skall vara relevant för patienterna. Det rör sig därför inte så mycket om att undersöka effekten av våra behandlingar på surrogateffektmål, t ex blodtrycket eller andra markörer. Det handlar om ifall man överlever, om man mår bra och inte blir handikappad, vilket är sjukvårdens syfte.

Cochraneöversikt

Det ställs stora krav på en systematisk Cochraneöversikt. För att belysa principerna går jag kort igenom vår metaanalys av förebyggande av svampinfektioner hos cancerpatienter [2]. Det skall först och främst finnas en specifik frågeställning och en mycket utförlig datasökning, som bör beskrivas i detalj. Litteratursökningen innehåller därför flera sökord för randomiserade försök kombinerat med en rad preparat för svampbehandling och med en rad söktermer för immundefekter. Sökstrategin skall helst också beskriva att man har sökt opublicerade arbeten genom att kontakta läkemedelsindustrin och aktiva forskare på området och kanske att man har bläddrat igenom konferenssammanfattningar osv. Det är mycket

Författare

PETER C GÖTZSCHE

ledare för Det Nordiske Cochrane Center, H:S Rigshospitalet, Köpenhamn.

Artikeln är en redaktionellt bearbetad och uppdaterad sammanslagning av två artiklar som tidigare är publicerade i Ugeskr Laeger 1997; 159: 6721-4 respektive 1999; 161: 932-4.

sällan man i traditionella översiktsartiklar kan se hur stora ansträngningar författarna har gjort för att samla in litteraturen, och det saknas också specifika kriterier för vilka artiklar som skall inkluderas och för hur resultaten (evidensen) skall granskas kritiskt och därefter syntetiseras.

Översikten inleds med en sammanfattning och är i övrigt uppbyggd på sedvanligt sätt för vetenskapliga artiklar, t ex med ett bakgrundsavsnitt som beskriver vad det är man vill göra, vilka studier man söker efter och vilka patienter, interventioner, effektmål, sökstrategi och statistiska metoder man kommer att använda. Men så tillkommer något som går utöver många metaanalyser från tidskrifterna, nämligen en noggrann beskrivning av de enskilda studierna. I en separat tabell, som kan vara ganska omfattande, försöker man att beskriva vilken kvalitet de enskilda studierna har. I en annan tabell beskrivs de studier som inte är medtagna samt orsaken till att de inte ansågs relevanta eller kvalificerade till översikten, vilket är nog så viktigt.

Under resultaten kan man i en grafisk bild se t ex antal dödsfall och antal invasiva svampinfektioner uppdelade på de enskilda preparaten. Sist i översikten kommer en konklusion: Vad betyder resultaten för praxis och för eventuell framtida forskning?

Vi fann inte någon överbevisande effekt på mortaliteten, och bland de pati-

enter som överlevde skulle man behöva behandla 73 patienter för att förebygga endast ett fall av invasiv svampinfektion. Det tyckte vi var mycket liten utdelning av sådan behandling. Vi konkluderade därför att dessa medel skulle förbehållas patienter med dokumenterad infektion och patienter som deltog i fortsatta randomiserade försök.

Sådan blev vår slutsats men detta illustrerar också att slutsatser i någon grad är subjektiva, medan resultaten gärna skulle vara mer robusta. Det finns inte internationell konsensus inom området, och några anser kanske att de ändå önskar använda förebyggande svampbehandling, trots den ringa vinsten.

Svampöversikten är också publicerad i British Medical Journal [3], och det är mycket positivt att BMJ, Lancet och andra tidskrifter har ingått ett avtal om dubbelpublicering med Cochrane-samarbetet. Det är självklart alltid trevligt att bli publicerad i en av dessa framträdande tidskrifter, men å andra sidan är det mer tillfredsställande att publicera och uppdatera en Cochraneöversikt, då en papperspublikation snabbt blir föråldrad. Vår metaanalys blev t ex publicerad i april 1997, och det har redan kommit minst en ny relevant undersökning, varför analysen nu uppdaterats.

Det nordiska Cochrane-centret

I Cochranesamarbetet ingår 15 Cochrane-centra, som bl a har till uppgift att hjälpa forskare på alla upptänk-

liga sätt, t ex genom att arrangera arbetsmöten där principerna för systematiska översiktsartiklar går igenom. Vi har också en politisk funktion, framför allt med att skaffa pengar till Cochrane-samarbetet, som är en ideell organisation. I synnerhet har National Health Service i Storbritannien gjort en mycket stor insats. Cochrane-centren har en rad speciella uppgifter, t ex utvecklar det nordiska centret den statistiska programvara som används till att göra Cochraneöversikter och vi koordinerar hela mjukvareutvecklingen.

Det nordiska Cochrane-centret (Det Nordiske Cochrane Center) med säte i Köpenhamn har ansvar för aktiviteter i de nordiska och de baltiska länderna, Polen, staterna i det tidigare Sovjetunionen och Mongoliet. Våra viktigaste samarbetspartner är UK Cochrane Centre i Oxford, BMJ, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Afdelingen for Medicinsk Videnskabsteori vid Panum Institutet, Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering och Ugeskrift for Læger. Det nordiska Cochrane-centret har varit representerat i Cochranesamarbetets styrgrupp sedan starten 1993, och 1998 övertog ledaren för centrets norska gren ordförandeskapet för hela organisationen.

Norden står starkt i Cochranesamarbetet. Tre av de 47 internationella Coch-

Ingångssida till The Cochrane Library (<http://www.cochrane.dk/cochrane/cdsr.htm>).

- What's new
- About The Cochrane Library
- How to subscribe
- Frequently asked questions
- Abstracts of Cochrane Reviews
- Technical support
- The Cochrane Collaboration
- Internet subscribers
- Information for contributors
- Update Software



THE COCHRANE LIBRARY

The best single source of reliable evidence about the effects of health care

Available now: *The Cochrane Library 2000, Issue 2*

The Cochrane Library is published by *Update Software Ltd*

Please e-mail info@update.co.uk if you have questions or comments.

ranegrupperna har dansk ledning, nämligen Cochrane Hepato-Biliary Group, Cochrane Colorectal Cancer Group och Cochrane Anaesthesia Group, den sistnämnda täcker ett av de sista områden där det saknades en Cochrane-grupp. Många av grupperna har knutit till sig nordiska forskare som utarbetar Cochraneöversikter, och det finns nordiska redaktörer i nio av grupperna.

Metaanalys är en ung vetenskap och behovet av metodologisk forskning är stort. Också på detta område är nordiska forskare starkt representerade, genom att de bidrar till alla de elva existerande Cochrane-metodgrupperna, som har till syfte att förbättra kvaliteten i Cochraneöversikterna. Tre av metodgrupperna har nordisk ledning, och det nordiska Cochrane-centret har koordinerat arbetet i metodgrupperna och redigerat Cochrane-handboken, som är en vägledning i att utarbeta Cochraneöversikter.

Många viktiga problemställningar, t ex biverkningar, går inte att eller är svåra att belysa i randomiserade försök. Det nordiska Cochrane-centret har av den anledningen bildat en metodarbetsgrupp, som bl a skall utarbeta riktlinjer för när och på vilket sätt data från kohortstudier och andra icke-randomiserade sammanställningar kan användas i systematiska genomgångar av forskningslitteraturen.

De generella nordiska hälsovetenskapliga tidskrifterna är genomsökta efter randomiserade kliniska försök ända från 1948. Man har funnit 2 023 studier, av vilka omkring 1 000 inte var tillgängliga på Medline. Även om man antar att kostnaderna för att genomföra en klinisk studie bara är 100 000 kr, vilket är i underkant, motsvarar värdet av dessa »försunna» kliniska försök ca 100 miljoner kr.

I Cochranesamarbetet ingår 47 tvärfackliga översiktsgrupper. Som exempel kan nämnas grupperna som håller på med bröstcancer och lever-gallvägssjukdomar. Nästan alla sjukvårdens interventioner täcks av sådana översiktsgruppers intresseområden. Det som ännu inte är täckt försöker vi att klara genom att hänvisa till den av de existerande grupperna som kommer närmast det intresse som forskaren har. Inte bara forskare utan även t ex patientrepresentanter skall finnas i grupperna. Man förpliktar sig att uppdatera sin översikt när man väl fullföljt den. Både protokoll och metaanalyser referentbedöms innan de publiceras i databasen. Därefter startar en form av löpande referentbedömning, genom att de som använder databasen uppmanas komma med kritiska kommentarer, som författarna måste ta ställning till. En demokratiskt vald styrgrupp har den

övergripande beslutsrätten i Cochrane-samarbetet.

Cochranedatabasen

Både i Cochranecentren och i översiktsgrupperna görs ett stort arbete med att gå igenom litteraturen genom att vända varje enskilt blad i tidskrifterna. Genom detta finner vi många studier som inte är registrerade i Medline och som vi lägger in i vår egen databas [4]. Denna databas innehåller för närvarande över 250 000 referenser till kontrollerade studier, men antagligen finns upp emot en halv miljon, eftersom många försök antingen är opublicerade eller bara finns som konferenssammanfattningar. Cochranesamarbetet har betytt att antalet försök som kan identifieras genom Medline under publikationstyperna *randomized controlled trial* eller *controlled clinical trial* har ökat från ca 20 000 till över 180 000.

I Cochranedatabasen finns för närvarande över 700 protokoll och lika många färdiga systematiska översikter. Utvecklingen var länge exponentiell med en fördubblingstid på bara tio månader. Även om tendensen nu försvagats kommer vi under de närmaste åren att nå upp i flera tusen Cochraneöversikter.

Cochranebiblioteket [4] innehåller flera andra värdefulla databaser. Om man t ex är intresserad av osteoporos kan man se att det också finns kommenterade systematiska översikter från papperslitteraturen och referenser till medicinska metodvärderingar (från SBU och dess internationella systerorganisationer) som annars är svåra att hitta.

Intresset stiger

Cochranesamarbetet bygger på de intressen forskarna har, och man kan anmäla sig för att göra en översikt om ett givet område. Man kan också delta genom att teckna sig för att söka igenom några årgångar tidskrifter för hand eller hjälpa till med att skaffa fondmedel. Jag hoppas att fler kliniska forskare kommer att ansluta sig. Vi får en del kontakter och vi kan märka att intresset accelererar, men när forskarna upptäcker hur mycket arbete som ligger bakom översikterna faller några dessvärre ifrån. Det är emellertid hög tid att komma till skott, eftersom ämnena blir upptagna. Det skulle vara förgärligt att upptäcka att en person man kanske anser är mindre kvalificerad än man själv redan har lagt beslag på ens favoritämne. Om man inte själv har tid att göra arbetet kan man sätta igång några yngre forskare under sin vägledning och den grupp som forskarna kommer att tillhöra. Vi kan också från det nordiska Cochrane-centret vara behjälpliga. Det finns en kortfattad introduktion om Cochrane-samarbetet på Internet [5].

Referenser

1. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: treatments for myocardial infarction. JAMA 1992; 268: 240-8.
2. Gøtzsche PC, Johansen HK. Antifungal prophylactic or empiric therapy vs placebo or no treatment in cancer patients with neutropenia. The Cochrane Library. Issue 4. Oxford: Update Software, 1997.
3. Gøtzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. BMJ 1997; 314: 1238-44.
4. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software: 1996-. Updated quarterly.
5. <http://www.cochrane.dk> (Det nordiska Cochrane-centrets hemsida, innehåller bl a en svensk broschyr om Cochranesamarbetet och har förbindelser till Cochranesamarbetets servrar).