

Checkliste til kritisk vurdering af randomiserede kontrollerede studier

Baggrund?

Hvilket studie er det du vurderer? Hvad er, ultrakort, den nødvendige baggrundsviden for at du kan tage stilling til studiets resultater?

Studie:

PubMed ID:

DOI:

1. Hvad er baggrunden for at studiet er lavet?

Why should I care?

Du kan ud fra artiklens abstract ofte komme frem til de vigtigste detaljer omkring artklen, der hjælper dig til at vurdere om artiklen er din tid værd at læse. Start med følgende vurdering:

2. Hvilket spørgsmål stiller artiklen?:

3. Er PICO-analysen optimal for at svare på spørgsmålet? Ja Nej Uklart

Population:

Intervention:

Comparison:

Outcomes:

4. Er studiet relevant for min praksis? Ja Nej Uklart

**RESUS**REGION SJÆLLANDS
UDDANNELSES SYSTEM**RAMMBO analyse**

En huskeregel for at komme igennem de elementer der hjælper dig til at vurdere om et studie er udført korrekt er: **Recruitment, Allocation, Maintenance, Measurement: Blind or Objective.**

1. Recruitment

Omfatter inklusionskriterierne mine egne patienter? Ja Nej Uklart

Er populationsstørrelsen sufficient? Ja Nej Uklart

Udelukker eksklusionskriterierne vigtige patienter? Ja Nej Uklart

2. Allocation

Blev patienterne inkluderet fortløbende? Ja Nej Uklart

Blev patienterne tilfredsstillende randomiseret? Ja Nej Uklart

Var grupperne sammenlignelige ved studiets start? Ja Nej Uklart

3. Maintenance

Blev grupperne behandlet ens? Ja Nej Uklart

**RESUS**REGION SJÆLLANDS
UDDANNELSES SYSTEM

Blev patienterne analyseret i de grupper de var tildelt?

Ja Nej Uklart

Var der signifikant frafald af patienter i grupperne?

Ja Nej Uklart

4. Measurement: Blind or Objective

Blev patienter, klinikere og forskere blændet?

Ja Nej Uklart

Er outcomes objektive og standardiserede?

Ja Nej Uklart

Resultater

I vurderingen af studiets resultater er det afgørende at holde sig for øje hvilke mål der er valgt for at visualisere resultaterne og vurdere om målene fremstiller resultaterne mest korrekt.

1. Hvad var resultaterne?

2. Er resultaterne troværdige?

Præsenterer de anvendte mål resultaterne mest korrekt?

Ja Nej Uklart

Er størrelse og præcision af effekten klinisk signifikant?

Ja Nej Uklart



RESUS

REGION SJÆLLANDS
UDDANNELSES SYSTEM

Er fragility index > patienter lost to follow up?

Ja

Nej

Uklart

Er der signifikante interessekonflikter?

Ja

Nej

Uklart

Er resultaterne i linje med tidligere studier?

Ja

Nej

Uklart

3. **Blev mulig skadelig virkning tilstrækkeligt udredt?**

Ja

Nej

Uklart

Klinisk anvendelighed

Efter at have analyseret studiet og resultaterne er sidste skridt at vurdere om resultater som du mener at kunne stole på kan anvendes i din kliniske praksis. Stil følgende spørgsmål:

1. **Er mine patienter for forskellige fra studiets?**

Ja

Nej

Uklart

2. **Er interventionen gennemførlig hos mig?**

Ja

Nej

Uklart

3. **Udvejer fordele evt. skade ved interventionen?**

Ja

Nej

Uklart



RESUS

REGION SJÆLLANDS
UDDANNELSES SYSTEM

Bottom Line

Sammenfat din kritiske vurdering til et kort og koncist afsnit som omfatter studiets hypotese, population, metoder, potentielle bias/confoundere samt eventuel indflydelse på klinisk praksis.



Appendix: Begrebsforklaringer og links

1. Artiklens spørgsmål:

Det bør fremgå alene fra artiklens titel hvilket spørgsmål studiet forsøger at svare på. Er det ikke oplagt ud fra titlen må svaret søges i artiklens abstract. Fremgår spørgsmålet ikke af abstract er artiklen oftest ikke værd at læse.

2. PICO-analyse:

Er studiets population, intervention, comparison og outcomes de rigtige for at kunne svare på det stille spørgsmål? De overordnede PICO-oplysninger bør fremgå af artiklens abstract, men kan findes i større detaljer i metodesektionen.

3. Relevans:

Såfremt studiet viser sig at være korrekt udført og med signifikante resultater, vil du så kunne anvende resultaterne i dit kliniske arbejde? Igen fremgår resultaterne af abstract, men her kan du også gå direkte til studiets resultatsektion. Hvis resultaterne, selv hvis de skulle være valide, ikke er interessante for din praksis er der ikke grund til at læse videre i artiklen.

4. Inklusionskriterier/Selektionsbias:

For at studiet skal være relevant for din kliniske praksis bør det inkludere patienter du ser i dit kliniske arbejde. Det kan godt dreje sig om patienter som i studiet er rekrutteret fra en anden setting, men også kan præsentere i din afdeling, men i det tilfælde skal du være opmærksom på at der kan være tale om en præselektering af en patientgruppe af potentielt mange du ser på din afdeling og resultaterne derfor kun kan overføres til samme patientgruppe.

5. Populationsstørrelse/Sample Size bias:

Vær opmærksom på størrelsen af studiets patientpopulation, da statistisk signifikans kan opnås med en lille patientpopulation, men vil medføre større risiko for og konsekvenser af bias og confounders. Link: <https://emj.bmj.com/content/20/5/453#boxed-text-1>

6. Eksklusionskriterier/Selektionsbias:

Ligesom inklusionskriterierne er eksklusionskriterierne afgørende for hvilken gruppe af patienter du overføre potentielt positive resultater til. Brug tid på at vurdere om eksklusionskriterierne eventuelt har udelukket en gruppe patienter som kunne have påvirket udfaldet i positiv eller negativ retning

7. Fortløbende inklusion/Sampling bias:

Er patienterne inkluderet kronologisk og uden bias i form af f.eks. udelukkende rekruttering i dagstiden/ved tilstedeværelse af projektforskere, hvilket kan føre til udelukkelse af eksempelvis patienttyper der typisk præsenterer sig på andre tidspunkter. Ligeledes kan der eksempelvis ved spørgeskemaundersøgelser opstå bias mod at kun mere ressourcefulde patienter besvarer spørgeskemaet.



RESUS

REGION SJÆLLANDS
UDDANNELSES SYSTEM

8. Randomisering/[Allocation bias](#):

Er randomiseringen sket objektivt og uden involvering af studiets primære forskere/klinikere involveret i patientens behandling? Ved multicenter studier bør anvendes centraliseret computerrandomisering.

9. Ens baggrundskarakteristika/[Selektionsbias](#)/[Allocation bias](#):

Såfremt randomiseringen er sket korrekt bør der reelt set ikke være signifikante forskelle imellem studiets forskellige grupper. Artiklen bør præsentere data omkring heterogeniteten imellem og iblandt de enkelte grupper.

10. Ens behandling/[Co-intervention bias](#):

Blev patienterne i de forskellige grupper behandlet ens, eller er der risiko for at en af studiets grupper i højere grad har fået tests eller behandling sideløbende, som kan have påvirket resultatet af studiet?

11. [Intention-to-treat analyse](#):

For at få de mest objektive resultater, der bedst reflekterer virkeligheden, bør patienter, når først de er randomiserede, uafhængigt af udfald (død, loss to follow-up, overgang til standard-behandling), analyseres i den først tildelte gruppe. På denne måde sikres det at der ikke findes en potentielt overdreven effekt eller underdreven skadelig virkning af interventionen ved at patientpopulationen er blevet "udvasket" til f.eks. kun at omfatte de raskeste.

12. Lost to follow-up/[Attrition bias](#):

Der vil i de fleste studier være et vist antal patienter der frafalder, men ved et signifikant frafald vil studiets resultater uvægerligt blive påvirket. En tommelfingerregel er at loss to follow-up helst skal være under 5% og ikke må overstige 20%. Særligt hvis frafaldet primært findes i den ene af studiets grupper er der risiko for bias.

13. Blænding/[Observer bias](#):

Blænding er, på lige fod med randomisering, et af de vigtigste elementer for at undgå bias. Blænding kan ske af både patienter, klinikerne som står for behandlingen, samt forskerne der analyserer resultaterne.

I visse tilfælde er det ikke muligt at blænde studiet (såsom blænding af kirurger ved sammenligning af forskellige typer indgreb), men såfremt muligt bør blænding altid foregå på så mange niveauer som muligt (eksempelvis ved at blænde kirurgen som vurderer effekten af indgrebet).

14. Objektive eller standardiserede outcomes/[Expectation bias](#):

Såfremt det ikke har været muligt at blænde patienter, klinikerne eller forskere af relevante årsager (såsom ved kirurgiske indgreb) kan potentielle bias forsøges imødekommet ved at sikre at de målte outcome er fuldstændigt objektive eller standardiserede, såsom død eller længde af ar. Ved subjektive eller ikke-standardiserede outcomes (såsom pæn heling eller grad af hævelse) er der høj risiko for bias.

15. Resultatpræsentation:

Der findes et hav af forskellige muligheder at præsentere et studies data på og det er afgørende at forholde sig kritisk til hvilken metode der er blevet valgt, da ikke alle metoder præsenterer resultaterne lige objektivt. Eksempelvis kan en forholdsvist beskeden effekt af en intervention, såsom nedsat risiko for DVT ved P-pillebrug fra 0,1% til 0,05% præsenteres som en 50% risikoreduktion ved at anvende Relative Risk Reduction (RRR), men udgør i absolutte tal reelt kun en 0,05% sænkning af risikoen i Absolute Risk Reduction).

16. Klinisk signifikant effekt:

I vurderingen af effekten af en intervention skal ikke kun patienterne der har haft effekt af behandlingen tages i betragtning, men også de patienter som ingen effekt havde, eller ligefrem led skade. Ved at kigge udelukkende på procentvis øget overlevelse e.l. forsvinder disse data. Begreberne Number-Needed-to-Treat (NNT) og Number-Needed-to-Harm (NNH) er i senere tid blevet anvendt i stigende grad, da et tal som $NNT=150$ udtrykker at, selvom effekten for den enkelte patient måske er signifikant, skal der behandles 149 andre patienter med potentielle bivirkninger, før effekten ses.

17. Klinisk præcis/Statistisk signifikant effekt/konfidensintervaller:

Da et klinisk studie er udført på en udvalgt gruppe af befolkningen og der kan introduceres bias i selektionen kan det være svært at vurdere i hvor høj grad resultaterne kan overføres til resten af populationen. Her kan konfidensintervallerne og p-værdierne hjælpe os. Er konfidensintervaller meget snævre er der højere sandsynlighed for at studiet har ramt plet og resultaterne kan overføres til resten af populationen. Er konfidensintervallerne brede, og særligt hvis de krydser over grænsen hvor interventionen ikke har nogen effekt (hyppigst hvis konfidensintervallet krydser over 1, hvilket vil betyde ingen statistisk signifikans) er det meget lidt sandsynligt at vi kan stole på resultaterne.

18. Fragility Index:

Hvis en intervention viser sig at have en signifikant effekt med p-værdi $<0,05$ kan det være nyttigt at afdække studiets "Fragility Index", som er et udtryk for hvor mange patienter der skulle have haft et andet outcome end positivt for at studiet faldt under den statistisk signifikante linje. Er fragility index mindre end patienter tabt til follow up er det særligt bekymrende, da det så reelt er muligt at studiet, såfremt alle patienter var blevet analyseret, ville have haft et andet udfald. Fragility index kan beregnes her:

<https://clincalc.com/Stats/FragilityIndex.aspx>

19. Interessekonflikter:

Det er efterhånden standard praksis at angive interessekonflikter i studier og alvorlige interessekonflikter bør ikke forekomme. I visse tilfælde kan det dog give mening at søge på forfatterne eller sponsorer af studiet (særligt i medicinalstudier) for at få yderligere information om potentielle interessekonflikter som ikke er anført.

20. Samlet evidensbyrde:

Når studiets resultater efter den kritiske vurdering er afdækket kan sandsynligheden for at der er tale om et sandt resultat øges ved at opveje det mod den hidtidige evidensbyrde. Er

resultatet på linje med den tidligere evidens øges sandsynligheden. Går resultatet imod den etablerede viden kan evidenshierarkiet bruges til at afgøre om studiet vægter tungt nok til at kunne tippe evidensbyrden. Foreligger der primært case reports eller retrospektive observationelle studier kan et veludført randomiseret, kontrolleret studie godt veje tungere end det foreliggende.

21. Skadelig virkning:

De fleste interventioner har bivirkninger. Et veludført studie vil også have undersøgt potentielle skadelige virkninger, som må afvejes ift. Behandlingseffekten. Her er NNT og NNH gode værktøjer. NNT og NNH kan beregnes her: <https://clincalc.com/Stats/NNT.aspx>

22. Klinisk anvendelighed:

I sidste ende, efter at have vurderet hele studiets effekt og været kommet frem til konklusionen at eventuelle positive resultater er sande og vægter tungt nok til at kunne ændre din praksis, resterer at vurdere hvorvidt dette overhovedet er muligt. Er der i din kliniske dagligdag adgang til de nødvendige ressourcer og ser du overhovedet patientpopulationen som studiet har påvist effekt af interventionen hos?

Links:

- Større artikel om vigtigheden af EBM og kritisk vurdering af artikler: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0020124>
- Kortere, men god introduktion til Evidence Based Medicine: <https://first10em.com/ebmiseasy/>
- Liste over en lang række mulige bias: <https://catalogofbias.org/biases/>
- En alternativ checkliste til RCT: <https://www.cebm.ox.ac.uk/files/ebm-tools/rct.pdf>
- EBM ressourcer og andre checklists: <https://first10em.com/ebm/>

Videoer:

- <http://www.sketchyebm.com/evidence-based-medicine-videos/>