

Ocena skuteczności leków psychiatrycznych i ogólnych z dystansu: przegląd metaanaliz

Stefan Leucht, Sandra Hierl, Werner Kissling, Markus Dold, John M. Davies

The British Journal of Psychiatry (2012) 200, 97–106.

Podstawy: Skuteczność leków psychotropowych była kwestionowana. Psychiatrzy nie dysponują wiedzą na temat skuteczności powszechnie stosowanych leków ogólnych.

Cele: Spojrzenie na skuteczność leków psychotropowych z takiej samej perspektywy jak przy ocenie leków ogólnych.

Metody: Przeszukano bazy danych Medline i Cochrane Library w poszukiwaniu przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności leków porównywanych z placebo w częstych zaburzeniach ogólnych i psychicznych oraz systematycznie przedstawiono wielkość efektu dla pierwszorzędowych parametrów oceny skuteczności.

Wyniki: Uwzględniono 94 metaanalizy (48 leków stosowanych w 20 schorzeniach somatycznych, 16 leków stosowanych w 8 chorobach psychicznych). Niektóre leki ogólne charakteryzują się wyraźnie wyższą wielkością efektu w porównaniu z lekami psychotropowymi, jednak zasadniczo leki psychotropowe nie są mniej skuteczne niż leki z innych grup.

Podsumowanie: Każde porównanie różnych wyników leczenia różnych chorób może służyć jedynie do celów analizy jakościowej. Przewaga skuteczności leku nad placebo musi być oceniana w kontekście ciężkości choroby, związanego z nią cierpienia, naturalnego przebiegu, czasu trwania, wyników terapii, działań niepożądanych i wartości społecznych.

Nastąpił głęboki kryzys zaufania do psychiatrii, który nasilają doniesienia sugerujące, że skuteczność leków psychotropowych jest bardzo mała. Kirsch i wsp. doszli do wniosku, że leki przeciwpresyjne powinny być stosowane tylko u ciężko chorych;¹ kwestionowano również skuteczność inhibitorów cholinesterazy w chorobie Alzheimera i litu w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej.^{2,3} Również autorzy tego artykułu stwierdzili mniejszą niż intuicyjnie oczekiwana różnicę między lekami przeciwpresyjnymi a placebo w schizofrenii.⁴ Te przeglądy zainspirowały podsumowujący je artykuł w czasopiśmie *New Yorker*⁵ i stały się pożywką głośniego ruchu antypsychiatrycznego.^{6,7} Uzyskane wyniki zaniepokoiły psychiatrów, chorych, ich opiekunów i prasę, ponieważ mogły sugerować, że nie warto w ogóle stosować leków psychotropowych. Czy ich skuteczność jest rzeczywiście niewielka i jak na jej tle prezentują się inne interwencje terapeutyczne? Ponieważ medycyna staje się wysoko specjalistyczna, niewielu psychiatrów zna wyniki badań dotyczące leków ogólnych w zestawieniu z psychotropowymi. Mając to na uwadze, autorzy dokonali przeglądu skuteczności leków psychotropowych

z uwzględnieniem standardowych leków ogólnych. Artykuł ten jest pierwszą próbą spojrzenia na najważniejsze leki z panoramicznej perspektywy. Nie jest możliwe jakościowe porównywanie różnych wyników dla jakościowo różnych chorób, można natomiast porównywać odsetek pacjentów, u których dany lek lub placebo okazały się skuteczne, pamiętając o różnicach dotyczących wyników jedynie w celu zachowania perspektywy. Należy jeszcze przestrzec przed zbyt konkretnym interpretowaniem tego przeglądu pod względem danych ilościowych, a nie jako porównania. Dlatego omówiono najważniejsze czynniki, które trzeba wziąć pod uwagę przy interpretowaniu wyników badań klinicznych i przeglądów systematycznych.

Metody

IDENTYFIKACJA WYBRANYCH CHORÓB I STRATEGIA POSZUKIWAŃ

Troje autorów (S.L., S.H. i J.M.D.) przeprowadziło przegląd podręczników,^{8,9} wspólnie identyfikując częste choroby.

Dr Stefan Leucht, dr Sandra Hierl, dr Werner Kissling, dr Markus Dold, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Munich Technical University, Klinikum rechts der Isar, Monachium, Niemcy; John M. Davies, Department of Psychiatry, University of Illinois, Chicago, Illinois, Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji: Profesor Stefan Leucht, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Ismaningerstr. 22, 81675, München, Niemcy; e-mail: Stefan.Leucht@lrz.tum.de

Konflikt interesów: W ciągu ostatnich 3 lat S.L. otrzymywał wynagrodzenia za konsultacje lub wykłady od następujących firm: Bristol-Myers Squibb, Actelion, Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Essex Pharma, AstraZeneca, MedAvante, Alkermes, Janssen/Johnson & Johnson, Lundbeck Institute i Pfizer oraz granty od Eli Lilly. W.K. otrzymywał wynagrodzenia za konsultacje lub wykłady od firm Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis, Johnson & Johnson, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Lundbeck, Novartis i Eli Lilly. Wszyscy autorzy zajmują się psychiatrią.

Przy podejmowaniu decyzji kierowano się częstością występowania, znaczeniem i dostępnymi metodami leczenia. W celu określenia najważniejszych metod leczenia odwołano się do amerykańskich i międzynarodowych wytycznych. Ręcznie przeszukano Cochrane Library oraz elektronicznie – Medline, posługując się połączeniem zapytań dotyczących chorób somatycznych i psychicznych oraz metaanaliz (bez ograniczeń czasowych i językowych, ostatnie poszukiwanie w maju 2009 roku). Przejrzano również piśmiennictwo wyszukanych artykułów pod kątem systematycznych przeglądów randomizowanych badań kontrolowanych, w których wykorzystywano metaanalizy i porównywano leki stosowane w monoterapii z placebo.

W pierwszej kolejności wykluczono metaanalizy badań dotyczące określonych podgrup (np. osób w podeszłym wieku). Jeżeli były dostępne wybierano raczej przeglądy dotyczące całych grup leków, a nie pojedynczych preparatów (np. raczej wszystkich leków przeciwpsychotycznych niż tylko haloperydolu), opierając się na założeniu, że decyzja ich autorów o analizie tych leków razem była słuszną. Następnie wybrano nowsze przeglądy, ponieważ starsze – nawet jeżeli mają przewagę pod względem metodologicznym – z pewnością okazały się nieaktualne. Była to ostrożna decyzja, ponieważ stare metaanalizy w psychiatrii przeważnie dawały większe wartości przy ocenie wielkości efektu (patrz: Omówienie i dostępna w internecie tabela DS1). Rzadkimi wyjątkami były nieznacznie starsze metaanalizy, które pełniej opisywały wskaźniki potrzebne do tej analizy. Przeważnie były to przeglądy dostępne w bazie Cochrane, które preferowano w przypadku wątpliwości, ponieważ posługiwano się w nich podobną metodologią i zawsze prezentowano pełne dane. W celu potwierdzenia tych decyzji zawsze porównywano różne przeglądy pod kątem zgodności wyników, a w rzadkich przypadkach rozbieżności kontaktowano się z autorami (Te dodatkowe przeglądy są cytowane w przypisach do tabel dostępnych w internecie, dane uzupełniające). Jakość uwzględnionych przeglądów systematycznych była oceniana w formie wskaźnika AMSTAR (zakres możliwych wartości 0-11).¹⁰ Wyszczególniano tylko pierwszorzędowe parametry skuteczności w interesujących autorów obszarach, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Dla zmiennych ciągłych obliczono wielkości efektu i odpowiadające im 95% przedziały ufności, przedstawiając je jako różnice wyrażone w oryginalnych jednostkach (średnia różnica) i standaryzowane średnie różnice (standardised mean difference, SMD). Średnie różnice obliczono za pomocą ogólnego wzoru (średnia w grupie A) – (średnia w grupie B), np. 75 kg w grupie przyjmującej dany lek minus 70 kg w grupie placebo daje średnią różnicę masy ciała wynoszącą 5 kg. Standaryzowane średnie różnice (SDM) wyrażają różnice w jednostkach odchylenia standardowego; przy wykorzystaniu wartości z poprzedniego przykładu: (średnia w grupie A – średnia w grupie B)/odchylenie standardowe, np. (75-70)/10 = 0,50.

W przypadku zmiennych dychotomicznych przedstawiono odsetek uczestników, których stan zdrowia uległ poprawie w grupie przyjmującej określony lek i w grupie kontrolnej (otrzymującej placebo); ryzyko bezwzględne/różnicę w reakcji (absolute risk/response difference; ARD = odsetek osób, które zareagowały na lek – odsetek osób, które zareagowały na placebo); zmniejszenie ryzyka względnego (relative risk reduction; RRR = 1 – (odsetek ryzyka dla leku/odsetek ryzyka dla placebo) lub odsetek względnych reakcji (relative response; RR = odsetek osób reagujących na lek/odsetek osób reagujących na placebo); liczbę osób, która musi być leczona, aby wykazać określony efekt (number needed to treat, NNT), wraz z 95% przedziałami ufności. Przedstawiono również wartości p , liczbę badań i uczestników oraz średni czas trwania badania (szczegółowy opis tych parametrów można znaleźć w dostępnej online tabeli DS2).

W sytuacjach, w których w badaniach nie opisano pięciu wyróżnionych przez autorów standardowych parametrów (średnia różnica, SMD, ARD, RRR, RR, NNT), przetwarzano dostępne dane lub przeliczano metaanalizy przez wprowadzenie wyników pojedynczego badania i przeliczenie za pomocą programów Review Manager, wersja 5.0 lub Comprehensive Meta-analysis, wersja 2 dla Windows.^{11,12} S.H. zajęła się poszukiwaniami, S.H. i S.L. wybrali artykuły, S.H. wybrała dane, S.L. niezależnie je zweryfikował, niezgodności rozwiązywali J.M.D. i W.K., a M.D. obliczał wskaźniki AMSTAR.

Wyniki

W wyniku przeszukania Medline uzyskano 6175 streszczeń, a ręcznie wyszukano 1830 pozycji z przeglądów Cochrane – patrz dostępne online ryciny DS1-24, gdzie można znaleźć diagramy PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis), którymi kierowano się w procesie selekcji.¹³ Uwzględniono 94 metaanalizy dotyczące 48 leków w 20 chorobach somatycznych (średni wskaźnik AMSTAR = 9,0; 95% PU 8,2-9,2) i 33 metaanalizy 16 leków stosowanych w 8 zaburzeniach psychicznych (średni wskaźnik AMSTAR = 8,0; 95% PU 6,9-8,9). W tekście systematycznie zaprezentowano wartości surowe (w przypadku zmiennych dychotomicznych – odsetek osób reagujących na leczenie w grupie przyjmującej placebo i w grupie otrzymującej określony lek, a w przypadku zmiennych ciągłych – przeciętną średnią różnicę) oraz średnią wielkość efektu (ARD i RRR/RR dla zmiennych dychotomicznych, SMD dla zmiennych ciągłych). W tabeli 1 i 2 przedstawiono tylko niektóre przykłady. W dostępnych online tabelach DS3 i DS4 przedstawiono wyczerpującą listę danych, z uwzględnieniem liczby badań/uczestników, wartości NNT, wartości p i przedziału ufności dla każdego wyniku i każdej interwencji. Znak plus oznacza, że dany lek zwiększa korzystny rezultat (np. reakcja na leczenie) lub zmniejsza negatywny (np. nawrót choroby). W celu zobrazowania ogólnych wyników wszystkie

wielkości efektu dostępne online w tabeli DS3 i DS4 zostały przedstawione na rycinie 1. Dla potrzeb wykresu wielkości efektu dla zmiennych dychotomicznych (ARD, RR/RRR) zostały przekształcone na SDM w programie Comprehensive Meta-analysis 2.^{12,14} Rycina odpowiada ryc. DS25 online, gdzie wskazano, która kropka wiąże się z którym badaniem lub wynikiem. Na rycinach DS26 i DS28 przedstawiono w taki sam sposób wartości względnych i bezwzględnych wskaźników ryzyka/osoby reagujące na leczenie.

CHOROBY SOMATYCZNE

W tabeli 1 i DS3 dane przedstawiono w skróconym formacie PICO (participants-intervention-comparator-outcome, uczestnicy-intervencja-kontrola-wynik). Kontrolą zawsze było placebo lub brak leczenia.

Nadciśnienie tętnicze: leki hipotensyjne w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego, zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym i zmniejszaniu śmiertelności

Wyniki dla kilku grup leków okazały się podobne (tab. DS3). Podsumowując wyniki dla wszystkich leków, uzyskano obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego o 9,4 mm Hg i rozkurczowego o 5,5 mm Hg w krótkim czasie (SD, odpowiednio, 0,54 i 0,56).¹⁵ W dłuższej perspektywie wszystkie grupy leków powodowały istotne zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych, np. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) zmniejszały częstość takich incydentów z 18 do 14% (ARD 4%, RRR 22%).¹⁶ Nie stwierdzono, aby którykolwiek z tych leków powodował istotne zmniejszenie śmiertelności (tab. DS3).

Ostry udar niedokrwienny: tromboliza, kwas acetylosalicylowy i heparyna w prewencji zgonu lub niepełnosprawności

Tromboliza zmniejsza ryzyko zgonu lub niesprawności z 56 do 51% (ARD 5%, RRR 9%),¹⁷ jednak zastosowana po upływie 4,5 godziny zwiększa to ryzyko na skutek krwotoków.¹⁸ Kwas acetylosalicylowy powodował zmniejszenie ryzyka zgonu lub niesprawności z 46 do 45%,¹⁹ natomiast heparyna okazała się nieskuteczna.²⁰

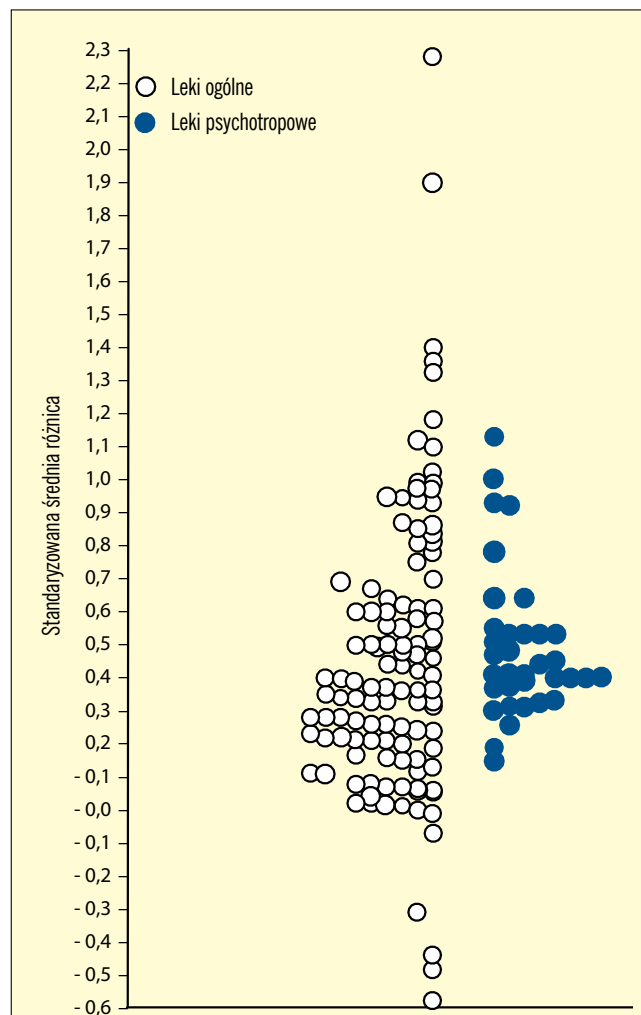
Choroby układu krążenia: kwas acetylosalicylowy w pierwotnej i wtórnej prewencji powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu

We wtórnej prewencji kwas acetylosalicylowy podawany w niewielkich dawkach powodował zmniejszenie częstości poważnych powikłań sercowo-naczyniowych z 8,2 do 6,7% w ciągu 12 miesięcy (ARD 1,5%, RRR 19%) i zgonu z powodu chorób układu krążenia z 4,1 do 3,7% w ciągu 12 miesięcy (ARD 0,29%, RRR 9%, $p=0,05$).²¹ W pierwotnej prewencji kwas acetylosalicylowy zmniejszał częstość powikłań sercowo-naczyniowych z 0,57 do 0,51% w ciągu 12 miesięcy. Nie stwierdzono natomiast, aby wpływał na śmiertelność, ponieważ zmniejszeniu liczby powikłań zakrzepowo-zatorowych towarzyszyło zwiększenie częstości poważnych krwawień (śmiertelność w ciągu 12 miesięcy: placebo 0,19%; lek 0,19%).²¹

Hipercholesterolemia: statyny w zmniejszaniu stężenia cholesterolu, zapobieganiu chorobom układu krążenia i zmniejszaniu śmiertelności z ich powodu

Krótkoterminowo statyny zmniejszały stężenie cholesterolu w postaci lipoprotein o małej gęstości (LDL) o 1,54 mmol/L

Rycina. Podsumowanie wielkości efektu



Wszystkie wielkości efektu przedstawiono w dostępnych w internecie tabelach DS3 i DS4, z wyjątkiem powtarzających się (np. wielkość efektu dla reakcji dychotomicznej lub ciągłego zmniejszenia nasilenia objawów schizofrenii). Dostępna online rycina DS25 pozwala rozróżnić, która plamka odpowiada jakiemu wynikowi, natomiast ryciny DS26-29 przedstawiają wyniki w formie zmiennych dychotomicznych jako względne i bezwzględne wskaźniki ryzyka/osoby reagujące na leczenie. Nie uwzględniono danych ze starszych metaanaliz z tabeli DS1. Wielkości efektów dla zmiennych dychotomicznych zamieniono na standaryzowane średnie różnice wyrażone jako wartości g Hedgesa. Po lewej stronie przedstawiono wielkości efektu dla leków ogólnych (mediana 0,37; średnia 0,45; 95% PU 0,37-0,53), a po prawej – dla leków psychotropowych (mediana 0,41; średnia 0,49; 95% PU 0,41-0,57).

Tabela 1. Przykłady skuteczności leków ogólnych w porównaniu z placebo (pełną wersję przedstawiono w dostępnej w internecie tabeli DS3)

| Badanie/AMSTAR ^a | Leczenie | Liczba badań | n | Czas trwania, średnia | Wynik | Uczestnicy z wynikiem % | | | SMD ^c | | |
|---|--|--------------|---------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------|---------|--------------------|------------------|---------|---------|
| | | | | | | Placebo | Lek | ARD ^b % | | | |
| Nadciśnienie tętnicze | | | | | | | | | | | |
| Wpływ na ciśnienie tętnicze | | | | | | | | | | | |
| Law i wsp. ^{15/5} | Dowolne leki przeciwnadciśnieniowe | 94 | 17 641 | 8 tyg. | RR skurczowe (mm Hg) | 18,1 | 14,1 | 4 NI | 22*** | 9,4*** | 0,56*** |
| Długotrwały wpływ na powikłania sercowo-naczyniowe i śmiertelność | | | | | | | | | | | |
| BPLTTC ^{16/5} | Inhibitory ACE | 5 | 18 229 | 3,9 r. | Powikłania sercowo-naczyniowe | 18,1 | 14,1 | 4 NI | 22*** | 5,5*** | 0,54*** |
| Ostry udar | | | | | | | | | | | |
| Wardlaw ^{17/9} | Tromboliza | 22 | 6 283 | 12-26 tyg. | Zgon/niepelnosprawność | 55,8 | 50,9 | 5** | 9** | | 0,11 |
| Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym i udarowi | | | | | | | | | | | |
| Baigent i wsp. ^{21/5} | Kwas acetylosalicylowy (prewencja pierwotna) | 6 | 95 000 | 5,8 r. | Powikłania sercowo-naczyniowe | 0,57/r. | 0,51/r. | 0,07/r. | 12/r.*** | | 0,06 |
| Baigent i wsp. ^{21/5} | Kwas acetylosalicylowy (prewencja wtórna) | 16 | 17 000 | NI | Powikłania sercowo-naczyniowe | 8,2/r. | 6,7/r. | 1,5/r. | 19/r.*** | | 0,12 |
| Law i wsp. ^{22/5} | Statyny | 164 | ~38 000 | 2-6 tyg. | Cholesterol LDL (mmol/l) | 17,8 | 14,1 | 4*** | 21*** | 1,54*** | NI |
| Baigent i wsp. ^{23/6} | Statyny | 14 | 90 056 | 5 lat | Powikłania sercowo-naczyniowe | 17,8 | 14,1 | 4*** | 21*** | | 0,15 |
| Przewlekła niewydolność serca | | | | | | | | | | | |
| Flather i wsp. ^{38/6} | Stosowane przewlekle inhibitory ACE | 5 | 12 763 | 2,9 r. | Śmiertelność | 26,8 | 23,0 | 4*** | 15*** | | 0,11 |
| Reumatoidalne zapalenie stawów | | | | | | | | | | | |
| Suarez-Almazor i wsp. ^{39/10} | Metotreksat | 5 | 218 | >12 tyg. | Bolesne stawy | NI | NI | NI | 54* | NE | 0,86*** |
| Migrena | | | | | | | | | | | |
| McCrony&Gray ^{31/8} | Sumatryptan | 8 | 2 221 | 2 godz. | Ustąpienie bólu | 8,5 | 29,5 | 20*** | 220*** | | 0,41 |
| Linde&Rossange ^{33/9} | Propranolol | 4 | 2 05 | 13 tyg. | Reakcja | 30,9 | 52,3 | 35* | 80* | | 0,49 |
| Astma | | | | | | | | | | | |
| Sin i wsp. ^{36/7} | Kortykosteroidy | 19 | 3 271 | >12 tyg. | FEV ₁ (l) | NI | NI | NI | 54* | 0,33*** | 0,56*** |
| Przewlekła obturacyjna choroba płuc | | | | | | | | | | | |
| Yang i wsp. ^{42/10} | Kortykosteroidy wziewne | 3 | 952 | 8-24 tyg. | FEV ₁ (l) | NI | NI | NI | 54* | 0,10*** | 0,36*** |
| | | 4 | 2 063 | >26 tyg. | Zaostrzenia | NI | NI | NI | 54* | 0,26*** | 0,20*** |

Tabela 1. (cd.) Przykłady skuteczności leków ogólnych w porównaniu z placebo (pełną wersję przedstawiono w dostępnej w internecie tabeli DS3)

| Badanie/AMSTAR ^a | Leczenie | Liczba badań | n | Czas trwania, średnia | Wynik | Uczestnicy z wynikiem % | | | SMD ^c | |
|---|------------------------------|--------------|--------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|------|--------------------|------------------|-----------|
| | | | | | | Placebo | Lok | ARD ^b % | | RRR/RRR % |
| Cukrzyca | | | | | | | | | | |
| Saenz i wsp. ^{44/11} | Metformina | 12 | 1 587 | 21,5 tyg. | Glukoza na czczo (mmol/l) | 21,7 | 14,6 | 7** | 1,84*** | 0,87*** |
| | | 1 | 753 | 10,7 r. | Zgon | | | 32** | | 0,27 |
| Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C | | | | | | | | | | |
| Myers i wsp. ^{46/10} | Interferon | 8 | 409 | >26 tyg. | Odpowiedź wirusologiczna | 1,0 | 38,3 | 35*** | 1070*** | 2,27 |
| Refluksowe zapalenie przełyku | | | | | | | | | | |
| Moayyedi i wsp. ^{48/9} | Inhibitory pompy protonowej | 5 | 645 | 8 tyg. | Remisja | 28,3 | 83,2 | 58*** | 256*** | 1,39 |
| Wrzodziejące zapalenie jelita grubego | | | | | | | | | | |
| Sutherland i Macdonald ^{49/9} | 5-ASA | 4 | 892 | 8 tyg. | Remisja | 10,0 | 19,9 | 8*** | 70** | 0,44 |
| Stwardnienie rozsiane | | | | | | | | | | |
| Rice i wsp. ^{53/10} | Interferon | 3 | 919 | 2,0 lata | Zaostrzenie | 69,5 | 55,2 | 14*** | 19*** | 0,34 |
| Rak piersi | | | | | | | | | | |
| EEBCG ^{56/4} | Polichemioteraapia | 60 | 28 764 | 15 lat | Zgon <50 r.ż. | 42,4 | 32,4 | 10*** | 24*** | 0,24 |
| Niedrobnokomórkowy rak płuca | | | | | | | | | | |
| Bria i wsp. ^{57/8} | Chemioterapia uzupełniająca | 21 | 7 408 | 4,5 r. | Zgon | NI | NI | 3 NI | 9* | NE |
| Atybityki w różnych chorobach | | | | | | | | | | |
| Glazziou i wsp. ^{60/10} | Zapalenie ucha środkowego | 10 | 2 791 | 2-7 d. | Z bólem | 22,2 | 16 | 6,2 NI | 28*** | 0,22 |
| Falagas i wsp. ^{61/8} | Zapalenie pęcherza moczowego | 4 | 1 062 | 3-17 d. | Wyleczeni | 25,7 | 61,8 | 36,1 NI | 139*** | 0,85 |

ACE – konwertaza angiotensyny; ARD – bezwzględna różnica reakcji lub ryzyka; BPLTTC – Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaborator; EBCTCG – Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group; FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; LDL – lipoprotein o niskiej gęstości; MD – średnia różnica; NE – niemożliwe do oszacowania; NNT – liczba osób, którą należy leczyć, aby wykaszać określony efekt; NS – nieistotne statystycznie; RRR/RRR – odsetek reakcji/zmniejszenie ryzyka względny; SMD – standaryzowana średnia różnica.

^a Wskaźnik jakości AMSTAR (zakres możliwych wartości 0-11).

^b Dodatkne wartości zawsze oznaczają przewagę leku.

^c Kursywą zaznaczono średnie oszacowane wartości.

p* < 0,05, *p* < 0,01, ****p* < 0,001. Wyniki dotyczące bezwzględnych i względnych różnic ryzyka/reakcji nie zawsze dokładnie odpowiadają wzorowi przedstawionemu w tekście ze względu na proces przyznawania wag w metaanalizach.

lub 31%.²² W dłuższej perspektywie liczba powikłań sercowo-naczyniowych zmniejszała się z 18 do 14% (pierwotna i wtórna prewencja, ARD 4%, RRR 21%), a śmiertelność w okresie 5-letnim – z 9,7 do 8,5%.²³

Przewlekła niewydolność serca: różne leki w zmniejszeniu śmiertelności

Inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora dla angiotensyny, beta-adrenolityki i leki moczopędne zmniejszały śmiertelność, odpowiednio, z 27 do 23% (ARD 4%, RRR 15%); z 18 do 11%; z 13 do 8% i z 12 do 3%.²⁴⁻²⁷ Preparaty naporstnicy istotnie zmniejszały częstość przyjęć do szpitala (z 33 do 25%), ale nie zgonów z powodu chorób układu krążenia.²⁸

Reumatoidalne zapalenie stawów: leki przeciwreumatyczne w zmniejszaniu bolesności stawów

Różne leki immunosupresyjne, kortykosteroidy i inne grupy leków zmniejszały liczbę bolesnych stawów z wiarygodnie dobrymi SMD, między 0,33 a 1,33 (nie przedstawiono surowych wartości dla średnich różnic; tabela DS3).^{29,30}

Ostry napad migreny: wpływ sumatryptanu i kwasu acetylosalicylowego na liczbę pacjentów wolnych od bólu po 24 godzinach

Sumatryptan zwiększał odsetek chorych, którzy po dwóch godzinach nie odczuwali bólu, z 9 do 30% (ARD 20%, RR 220%),³¹ a podawany dożylnie kwas acetylosalicylowy – z 15 do 27%.³²

Profilaktyka migreny: wpływ propranololu i leków przeciwdrgawkowych na odsetek pacjentów reagujących na leczenie i liczbę napadów migreny

Na profilaktyczne leczenie propranololem zareagowało 52% badanych, a 31% na placebo (ARD 35%, RR 80%).³³ U badanych stosujących propranolol stwierdzono w przybliżeniu o jeden napad migreny mniej (SMD 0,47).³³ Wyniki dla leków przeciwdrgawkowych były podobne.³⁴

Przewlekła astma: wpływ podawanych wziewnie kortykosteroidów i beta-2 agonistów na natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁) i zaostrzenia astmy

Lekami pierwszego wyboru w przewlekłej, ciężkiej astmie są podawane wziewnie kortykosteroidy i beta-2 agonisti (krótko działające doraźnie, preparaty długo działające u pacjentów z opornymi postaciami choroby).³⁵ Wziewne kortykosteroidy zwiększały natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁) o 330 ml (SMD 0,56).³⁶ Dołączenie długo działających beta-2 agonistów zwiększało FEV₁ o 190 ml (SMD 0,35).³⁷ Zmniejszenie liczby zaostrzeń astmy obserwowane w niektórych metaanalizach jest natomiast kontrowersyjne,^{36,38} ponieważ w innej metaanalizie wykazano większe nasilenie zaostrzeń.³⁹

Przewlekła obturacyjna choroba płuc: wpływ różnych leków na FEV₁ i zaostrzenia choroby

Wytyczne zalecają stosowanie leków przeciwcholinergicznymi, beta-2 agonistami i wziewnymi kortykosteroidami.⁴⁰ Lek przeciwcholinergiczny, tiotropium, zwiększał FEV₁ o 200 ml (SMD 0,99).⁴¹ Zmniejszał częstość zaostrzeń z 31 do 23% (ARD 5%, RRR 17%).⁴¹ Stosowane wziewnie kortykosteroidy zwiększały FEV₁ o 100 ml (SD 0,36) i zmniejszały liczbę zaostrzeń u jednego chorego w ciągu 12 miesięcy o 0,26 (SMD 0,20).⁴² Dane dotyczące długo działających beta-2 agonistów są niejednoznaczne. Leki te zmniejszały liczbę zaostrzeń,⁴³ ale w jednym przeglądzie systematycznym stwierdzono, że zwiększają liczbę zgonów z przyczyn oddechowych.⁴³

Cukrzyca typu 2: różne leki przeciwcukrzycowe w zmniejszaniu stężenia HbA_{1c} i śmiertelności

Metformina zmniejszała HbA_{1c} o 1% (SMD 0,97), a inhibitory α -glukozydazy o 0,8% (SMD 0,64).^{44,45} W dłuższej perspektywie metformina zmniejszała częstość zgonów z 22 do 15% (ARD 7%, RRR 32%),⁴⁴ nie wykazano natomiast, żeby wpływały na nią inhibitory α -glukozydazy.⁴⁵

Wirusowe zapalenie wątroby typu C: wpływ interferonu i rybawiryny na odpowiedź wirusologiczną/powikłania i śmiertelność

Interferon zwiększał liczbę uczestników, u których po zakończeniu leczenia nie wykrywano obecności wirusa (odpowiedź wirusologiczna) z 1 do 38% (ARD 35%, RR 1070%).⁴⁶ Rybawiryna była skuteczna tylko w połączeniu z interferonem.⁴⁷

Refluksowe zapalenie przełyku: wpływ inhibitorów pompy protonowej na remisję i zapobieganie nawrotom

Inhibitory pompy protonowej są bardzo skuteczne w ostrym leczeniu (reakcja: placebo 28%, lek 83%, ARD 58%, RR 256%),⁴⁸ a także w terapii podtrzymującej (nawroty: placebo 75%, lek 36%).⁴⁹

Wrzodziejące zapalenie jelita: wpływ kwasu 5-aminosalicylowego na remisję i utrzymanie remisji

Kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA) zwiększał remisję z 10% przy stosowaniu placebo do 20% (ARD 8%, RR 70%)⁵⁰ i utrzymanie remisji z 37 do 53% (ARD 18%, RR 50%).⁵¹

Stwardnienie rozsiane: kortykosteroidy w leczeniu ostrych epizodów i interferon w zapobieganiu zaostrzeniom

Leczenie kortykosteroidami w ostrej fazie zwiększało odsetek osób reagujących na leczenie z 28% przy placebo do 68% (ARD 41%, RR 140%).⁵² W ciągu pierwszych 2 lat terapia prewencyjna interferonem beta zmniejszała częstość zaostrzeń z 70 do 55% (ARD 14%, RRR 19%).⁵³

Choroba Parkinsona: wpływ lewodopy na objawy choroby

Nie opublikowano przeglądu systematycznego porównującego standardowe leczenie lewodopą lub agonistami dopaminy z placebo.

Przy okazji można zauważyć, że wytyczne NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) opierają się na decydującym 42-tygodniowym badaniu, w którym lewodopa powodowała o 7 punktów większą poprawę całkowitego wyniku w Unified Parkinson's Disease Rating Scale w porównaniu z placebo (SMD 0,93),⁵⁴ ale również o 7% większe zmniejszenie gęstości transportera dopaminy w prążkowie (SMD – 0,44), co sugeruje możliwość przyspieszenia utraty dopaminergicznych zakończeń nerwowych w istocie czarnej i prążkowie.⁵⁵

Rak piersi i rak płuca: wpływ polichemioterapii na zmniejszenie śmiertelności

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet, a rak płuca wiodącą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych. Polichemioterapia zmniejszała śmiertelność z powodu raka piersi w okresie 15-letnim u młodszych kobiet (<50 r.ż.) z 42 do 32% (ARD 10%, RRR 24%), natomiast u kobiet starszych – tylko z 50 do 47%.⁵⁶ Tamoksyfen stosowany jako uzupełnienie chemioterapii zmniejszał śmiertelność w okresie 15-letnim u chorych, u których stwierdzano receptory dla estrogenów, z 35 do 26%.⁵⁶ Bria i wsp. wykazali, że chemioterapia skojarzona prowadziła do niewielkiego zmniejszenia śmiertelności z powodu raka płuca w okresie 5-letnim (ARD 3%, RRR 9%),⁵⁷ co potwierdziło wyniki wcześniejszej metaanalizy.⁵⁸

Choroby zakaźne: antybiotyki w zapaleniu zatok przynosowych, zapaleniu ucha środkowego, niepowikłanym zapaleniu pęcherza i profilaktyce zakażenia ran po zabiegach chirurgicznych

Efekt stosowania antybiotyków zależy od rodzaju zakażenia. Nie znaleziono metaanaliz dotyczących poważnych infekcji, np. zapalenia płuc, czy stosowania leków przeciwwirusowych (monoterapia w porównaniu z placebo) w terapii HIV. Wyniki metaanalizy przemawiały przeciwko rutynowemu stosowaniu antybiotyków w zapaleniu zatok przynosowych ze względu na niewielką wielkość efektu (reakcja: placebo 57%, lek 64%, ARD 7%, RRR 13%).⁵⁹ Stosowanie antybiotyków w zapaleniu ucha środkowego jest dyskusyjne, ponieważ w ciągu 2-7 dni u 78% pacjentów dochodzi do samoistnego wyzdrowienia w porównaniu z 84% przy stosowaniu antybiotyków (ARD 6%, RR 28%).⁶⁰ Natomiast skuteczność antybiotyków w niepowikłanym zapaleniu pęcherza moczowego (reakcja: placebo 26%, lek 62%) i profilaktyce zakażeń ran po poważnych operacjach (zakażenia: placebo 39%, antybiotyki 10%) była jednoznaczna.^{61,62}

ZABURZENIA PSYCHICZNE

Pełne dane podano w tabeli DS4 dostępnej online; przykłady podsumowano w tabeli 2.

Schizofrenia: leki przeciwpsychotyczne w zapobieganiu wszystkim objawom i nawrotom choroby

W ostrej fazie choroby leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji zwiększały odsetek odpowiedzi na leczenie z 24% przy

placebo do 41% (ARD 18%, RR 70%) i zmniejszały całkowity wynik w skalach BPRS/PANSS o 9/10 punktów (SMD 0,51).⁴ Stosowanie leków przeciwpsychotycznych w leczeniu podtrzymującym zmniejszało częstość nawrotów z 57 do 22% w ciągu mniej więcej 10 miesięcy (ARD 38%, RRR 65%).⁶³

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe: leki normotymiczne w ostrej manii, leki przeciwdepresyjne w depresji i leki normotymiczne w zapobieganiu nawrotom

Różne leki przeciwmaniakalne zwiększają odsetek reagujących na leczenie z 30% przy placebo do około 50% w ciągu 3 tygodni (reakcja na lit w porównaniu z placebo 52 vs 34%, ARD 17%, RR 50%;⁶⁴ reakcja na walproinian w porównaniu z placebo 47 vs 21%, ARD 27%, RR 150%;⁶⁵ reakcja na karbamazepinę w porównaniu z placebo 51 vs 26%, ARD 25%, RRR 100%;⁶⁵ reakcja na leki przeciwpsychotyczne w porównaniu z placebo 50 vs 31%, ARD 20%, RR 60%).⁶⁶ W zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym leki przeciwdepresyjne zwiększały odsetek reakcji z 34 do 58% (ARD 34%, RR 130%).⁶⁷ W leczeniu podtrzymującym lit zmniejszał częstość nawrotów z 81 do 36% (ARD 53%, RRR 51%)⁶⁸ lub z 61 do 40% po wykluczeniu badań, w którym lit został nagle odstawiony (ARD 24%, RRR 35%).⁶⁹

Duża depresja: leki przeciwdepresyjne w ostrej depresji i zapobieganiu nawrotom

Bezwzględne różnice dotyczące odsetka osób reagujących na leczenie w przeprowadzonych niedawno metaanalizach dotyczących różnych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) (lub trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych stosowanych jako leki odniesienia przy porównaniach z SSRI lub z placebo)⁷⁰ w porównaniu z placebo w dużej depresji wynosiły 10-15% (tabela DS4). Na przykład paroksetyna zwiększała odsetek reakcji na leczenie z 42 do 53% (ARD 10%, RR 20%) i zmniejszała wynik w Skali depresji Hamiltona o 3 punkty (SMD 0,32).⁷¹ Badania te obecnie dotyczyły przede wszystkim leczonych ambulatoryjnie pacjentów z lżejszymi postaciami depresji (np. w metaanalizie Barbui i wsp. 90% badanej próby stanowiły osoby leczone ambulatoryjnie).⁷¹

Leczenie podtrzymujące dowolnym lekiem przeciwdepresyjnym zmniejszało odsetek nawrotów z 41% przy stosowaniu placebo do 18% (ARD 21%, RRR 58%),⁷¹ co było zgodne z wynikami innych metaanaliz dotyczących wyłącznie leków przeciwdepresyjnych nowej generacji (placebo 48 vs lek 26%; ARD 22%, RRR 44%).⁷³

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne: wpływ SSRI na częstość reakcji i ogólne nasilenie objawów

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny zwiększały odsetek pacjentów reagujących na leczenie w ostrej fazie choroby z 23 do 43% (ARD 20%, RRR 84%).⁷⁴ SSRI zmniejszały średni wynik w skali Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale) o 3,2 punktu (SMD 0,44).⁷⁴

Tabela 2. Przykłady skuteczności leków psychotropowych w porównaniu z placebo (pełną wersję przedstawiono w dostępnej w internecie tabeli DS4)

| Badanie/AMSTAR ^a | Leczenie | Liczba badań | n | Czas trwania, średnia (tyg.) | Wynik | Uczestnicy z wynikiem % | | | MD | SMD ^b |
|--|---------------------------|--------------|------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|------|---------------------|---------|------------------|
| | | | | | | Placebo | Lek | ARD ¹⁰ % | | |
| Schizofrenia | | | | | | | | | | |
| Leczenie w ostrej fazie | | | | | | | | | | |
| Leucht i wsp. ^{4/10} | LPII | 28 | 4498 | 9 | Osoby reagujące na leczenie | 23,7 | 40,6 | 18*** | 70*** | 0,43 |
| Leucht i wsp. ^{4/10} | Haloperidol ¹¹ | 35 | 5568 | 10 | PANSS/BPRS | | | NI | | 0,51*** |
| | | 10 | 1440 | 6 | Osoby reagujące na leczenie | 19,5 | 29,3 | 12%*** | 60%*** | 0,30 |
| | | 11 | 1540 | 6 | PANMSS/BPRS | | | NI | | 0,53*** |
| Leczenie podtrzymujące | | | | | | | | | | |
| Leucht i wsp. ^{63/10} | Leki przeciwpsychotyczne | 62 | 6392 | 42 | Nawrót | 57,0 | 22,0 | 38%*** | 65*** | 0,92 |
| Zaburzenia afektywne dwubiegunowe | | | | | | | | | | |
| Ostry epizod maniakałny | | | | | | | | | | |
| Storosum i wsp. ^{64/6} | Lit | 6 | 811 | 3 | Osoby reagujące na leczenie | 34,0 | 52,0 | 17*** | 50** | 0,41 |
| Smith i wsp. ^{65/9e} | Walproinian | 7 | 1165 | 3 | YMRS/MRS | | | NI | | 0,40*** |
| | | 2 | 182 | 3 | Osoby reagujące na leczenie | 21,1 | 47,1 | 27%*** | 150%* | 0,66 |
| Smith i wsp. ^{65/9e} | Karbamazepina | 4 | 782 | 3 | YMRS/MRS | | | NI | | 0,40*** |
| | | 2 | 443 | 3 | Osoby reagujące na leczenie | 25,5 | 51,1 | 25%*** | 100%*** | 0,61 |
| Scherk i wsp. ^{66/10} | LPII i haloperidol | 2 | 331 | 3 | YMRS | | | 6,6*** | | 0,53*** |
| | | 12 | 2399 | 3 | Osoby reagujące na leczenie | 30,8 | 49,9 | 20*** | 60*** | 0,44 |
| Epizod depresyjny | | 12 | 2939 | 3 | YMRS/MRS/MS | | | 4,7*** | | 0,45*** |
| Gijsman i wsp. ^{67/9} | Leki przeciwdepresyjne | 4 | 662 | 7 | Osoby reagujące na leczenie | 34,1 | 57,7 | 34*** | 130** | 0,53 |
| Leczenie podtrzymujące | | | | | | | | | | |
| Davis i wsp. ⁶⁸ | Lit | 9 | 421 | NI | Każdy nawrót | 81,4 | 36,2 | 53*** | 51*** | 1,12 |
| Geddes i wsp. ^{69/8} | Lit | 5 | 770 | 73 | Każdy nawrót | 61,0 | 40,0 | 24** | 35*** | 0,47 |
| Macritchie i wsp. ^{100/10} | Walproinian | 1 | 281 | 52 | Każdy nawrót | 38,3 | 24,1 | 14%* | 37%* | 0,37 |

Tabela 2. (cd.) Przykłady skuteczności leków psychotropowych w porównaniu z placebo (pełną wersję przedstawiono w dostępnej w internecie tabeli DS4)

| Badanie/AMSTAR ^a | Leczenie | Liczba badań | n | Czas trwania, średnia (tyg.) | Wynik | Uczestnicy z wynikiem % | | | | | |
|--|-------------------------------------|--------------|------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|------|--------------------|----------|-----|------------------|
| | | | | | | Placebo | Lek | ARD ^b % | RRR/RR % | IMD | SMD ^b |
| Duża depresja | | | | | | | | | | | |
| Ostry epizod | | | | | | | | | | | |
| Barbut i wsp. ^{71/8} | Paroksetyna | 22 | 5112 | 7,5 | Osoby reagujące na leczenie | 42,4 | 53,2 | 10*** | 20*** | | 0,24 |
| | | | | | HRSD | | | | | | 2,62*** |
| | | | | | Osoby reagujące na leczenie | 31,0 | 46,0 | 15*** | 50*** | | 0,35 |
| Stororum i wsp. ^{70/4} | TLPD (badania dotyczące nowych LPD) | 32 | 4314 | 6 | HRSD | | | | | | 2,65*** |
| | | | | | Osoby reagujące na leczenie | 24,2 | 37,8 | 13,6%*** | 65%*** | | 0,33*** |
| Bechi i wsp. ^{101/5} | Fluoksetyna | 16 | 2761 | 6 | HRSD | | | | | | 0,35 |
| | | | | | Osoby reagujące na leczenie | | | | | | NI |
| | | | | | HRSD | | | | | | 0,30 |
| Kirsch i wsp. ¹⁷ | Nowe LPD | 7 | NI | 6 | HRSD | | | | | | 1,80*** |
| | | | | | HRSD | | | | | | 0,32*** |
| Leczenie podtrzymujące | | | | | | | | | | | |
| Geddes i wsp. ^{72/9} | LPD | 35 | 5032 | 63 | Nawrót | 41,0 | 18,0 | 23 NI | 58*** | | 0,64 |
| Hansen i wsp. ^{100/10} | Nowe LPD | 11 | 3326 | 68 | Kolejny epizod | 48,0 | 26,0 | 22 NI | 44*** | | 0,53 |
| Davis i wsp. ⁶⁸ | Lit | 9 | 227 | NI | Nawrót | 75,0 | 36,0 | 39 NI | 53*** | | 0,92 |
| Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne | | | | | | | | | | | |
| Soomro i wsp. ^{74/11} | SSRI | 17 | 3097 | 10 | Y-BOCS | | | | | | 3,21*** |
| | | | | | Osoby reagujące na leczenie | 22,6 | 43,3 | 20*** | 84*** | | 0,53 |
| Zaburzenie lękowe z napadami paniki | | | | | | | | | | | |
| Mittle ^{75/4} | TLPD, SSRI, BDZ | 17-25 | NI | 8 | Lęk | | | | | | NI |
| Otępienie | | | | | | | | | | | |
| Birks ^{76/8} | Inhibitory cholinesterazy | 10 | 4236 | 26 | ADAS-Cog | | | | | | 2,38*** |
| | | | | | MMSE | | | | | | 1,33*** |
| | | | | | Bez pogorszenia | 16,8 | 24,4 | 7*** | 43*** | | 0,26 |
| Nadobudliwość psychoruchowa z zaburzeniami uwagi | | | | | | | | | | | |
| Schnaechter i wsp. ^{77/9} | Metylfenidat | 22 | 963 | 3,3 | Nadmierna aktywność | | | | | | NI |

ADAS-Cog – podskala oceny funkcji poznawczych Skali oceny w chorobie Alzheimera; ARD – bezwzględna różnica reakcji lub ryzyka; BDZ – benzodiazepiny; HRSD – Skala depresji Hamiltona; LPD – leki przeciwdepresyjne; LPI – leki przeciwpicychotyczne drugiej generacji; MD – średnia różnica (mean difference); MMSE – Skrócona ocena stanu psychicznego; MRS – Skala oceny manii; MS – nie zaznaczono; NNT – liczba osób, która należy leczyć, aby wykażać określony efekt; PANSS – Skala oceny objawów pozytywnych i negatywnych; RRR/RRR – odsetek reakcji/zmniejszenie ryzyka względnego; SMD – standardyzowana średnia różnica; SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; TLPD – trójpiersścienne leki przeciwdepresyjne; Y-BOCS – Skala oceny zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych Yale-Brown; YMRS – Skala manii Younga

^aWskaźnik jakości AMSTAR (zakres możliwych wartości 0-11)

^bKursywą zaznaczono średnie oszacowane wartości

^cTylko YMRS

^dW badaniach dotyczących LPI

^eDane uaktualnione lub uzupełnione przez własne badania autorów

^fW ocenie nauczyciela

^gp < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001. Wyniki dotyczące bezwzględnych i względnych różnic ryzyka/reakcji nie zawsze dokładnie odpowiadają wzorowi przedstawionemu w tekście ze względu na procesy przyznawania wag w metaanalizach.

Zaburzenie lękowe z napadami paniki: trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne, SSRI i benzodiazepiny zwalczaniu objawów lękowych

Średnie SMD (nie podano surowych różnic wyników w skalach oceny lub dotyczących odsetków osób reagujących na leczenie) dla trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych, SSRI i benzodiazepin w ostrej fazie leczenia wynosiły 0,40-0,41.⁷⁵

Choroba Alzheimer'a: inhibitory cholinesterazy z zapobieganiem pogorszeniu funkcji poznawczych

Inhibitory cholinesterazy stosowane przez 6 miesięcy zwiększały odsetek osób, których stan się nie zmienił lub uległ poprawie, z 17 do 24% (ARD 7%, RRR 43%).⁷⁶ Wynik w podskali oceniającej funkcje poznawcze w Alzheimer's Disease Assessment Scale uległ poprawie o 2 punkty (SMD 0,41).⁷⁶

Nadpobudliwości psychoruchowa z zaburzeniami uwagi: wpływ różnych leków na objawy

Metylfenidat (SMD 0,78), pochodne amfetaminy (SMD 1,00) i atomoksetyna (SMD 0,64) wykazywały ogromne wielkości efektu w zmniejszaniu wszystkich objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniami uwagi (nie podano surowych różnic wyników w skalach oceny ani odsetków osób reagujących na leczenie).⁷⁷⁻⁷⁹

Omówienie

Każde porównanie metod leczenia różnych chorób może mieć jedynie charakter jakościowy i dlatego ryc. 1 jest tylko próbą spojrzenia na leki psychotropowe z perspektywy leków stosowanych w chorobach somatycznych. Niektóre leki ogólne charakteryzują się bardzo dużą wielkością efektu, jednak analogiczne wartości dla leków psychotropowych mieszczą się w tym samym zakresie co dla większości leków stosowanych w chorobach somatycznych. Oznacza to, że przewaga działania leku nad placebo musi być postrzegana z uwzględnieniem stopnia ciężkości choroby, powodowanego przez nią cierpienia, ocenianego parametru, wartości społecznych i naturalnego przebiegu choroby, w tym czasu jej trwania. Poniżej omówiono wiele zagadnień, które czytelnicy powinni brać pod uwagę przy interpretacji wyników.

WYNIKI

Psychiatria często jest krytykowana za posługiwanie się skalami oceny, które są subiektywne i zaliczane do miękkich wyników, podczas gdy wiele leków ogólnych zapobiega twardym wynikom, takim jak śmierć lub poważne powikłania (udar, zawał mięśnia sercowego itp.). Wysokie wartości ciśnienia tętniczego czy stężenia cholesterolu same w sobie nie powodują cierpienia, dlatego nie powinny być traktowane jako wynik pierwszorzędowy, a raczej ich długotrwałe konsekwencje. Czasami wynik pośredni poprawia się, natomiast śmiertelność ulega zwiększeniu. Na przykład

w dużym wielośrodkowym badaniu skuteczności leczenia astmy ($n=26\ 000$) długo działający α -2 agonista powodowali zwiększenie liczby zgonów z przyczyn oddechowych.⁸⁰ Agresywna kontrola glikemii w cukrzycy prowadziła do zmniejszenia stężenia glukozy w porównaniu z leczeniem standardowym, ale jednocześnie zwiększała śmiertelność ($n=10\ 251$).⁸¹

Inne leki zmniejszają objawy i cierpienie wynikające bezpośrednio z choroby, takiej jak zapalenie przełyku lub migrena, ale proces patologiczny w tych chorobach nie prowadzi do zgonu. Do tej kategorii należą leki psychotropowe. Dlatego pierwszorzędowymi wynikami są zmniejszenie nasilenia choroby (np. nasilenia urojeń i omamów w schizofrenii) i zapobieganie kolejnym epizodom. Krytykowanie psychiatrii za posługiwanie się miękkimi wynikami nie jest całkiem właściwe. Idąc tym tropem, bardzo możliwa jest poprawa parametrów wykorzystywanych jako wyniki w psychiatrii,⁸² a śmierć i samobójstwo powinny zawsze być zgłaszane. Przykład litu pokazuje, że niektóre leki psychotropowe mogą zmniejszać częstość samobójstw.^{83,84}

EFEKT PLACEBO

Czytelnicy mogą być zaskoczeni tym, że często wielkości efektów w obu dziedzinach nie są większe. Mediana wszystkich wielkości efektu wynosiła 0,40, podobnie jak w innych analizach przeglądów bazy Cochrane (0,32).⁸⁵ Można zatem powiedzieć, że panuje ogólnie błędne przekonanie, że przy stosowaniu placebo wszyscy pacjenci osiągną złe wyniki, a w rzeczywistości u wielu z nich dojdzie do samoistnej poprawy na skutek naturalnego przebiegu choroby (np. epizod maniackalny ustąpi samoistnie) i efektu placebo.

WIELKOŚCI EFEKTU DLA ZMIENNYCH DYCHOTOMICZNYCH I CIĄGŁYCH

W przypadku zmiennych dychotomicznych można rozważać zmniejszenie ryzyka względnego i bezwzględnego. Są znaczące dowody na to, że klinicyści mają tendencję do przeszacowywania wyników leczenia przedstawionych w postaci zmniejszenia ryzyka względnego.⁸⁶ Na przykład statyny zmniejszały częstość powikłań sercowo-naczyniowych z mniej więcej 18 do około 14%.²³ Zmniejszenie względnego ryzyka rzędu 22% ($(1-(0,14/0,18)) \times 100$) robi większe wrażenie niż bezwzględna różnica ryzyka wynosząca 4% ($14\%-18\% = |-4\%|$). Z drugiej strony, jeżeli ryzyko w grupie placebo jest niskie, maksymalne możliwe bezwzględne zmniejszenie ryzyka musi być niższe od wartości podstawowej (tutaj 18%), co oznacza, że względne zmniejszenie ryzyka jest ważniejsze.

W przypadku zmiennych ciągłych przy stosowaniu różnych narzędzi do oceny tego samego pojęcia (np. dwóch skal oceny depresji) lub w sytuacji, kiedy oryginalna jednostka jest trudna do intuicyjnej interpretacji (np. wynik w nieznannej skali oceny), potrzebna jest standaryzowana średnia różnica (d Cohena, g Hedgesa itp.). Ponieważ SMD (standaryzowana

średnia różnica, standardised mean difference) jest pochodną zbiorczego odchylenia standardowego, duża zmienność będzie prowadzić do jej zmniejszenia. W psychiatrii taka sytuacja często ma miejsce w przypadku wykorzystywania skal oceny dotyczących słabo zdefiniowanych, zmiennych chorób, takich jak depresja. Natomiast w medycynie ogólnej badane parametry mogą stanowić bardzo konkretne wyniki badań laboratoryjnych (np. stężenie cholesterolu w surowicy) w dobrze zdefiniowanych jednostkach chorobowych. Często wykorzystywana jest zasada Cohena, zgodnie z którą SMD = 0,2 oznacza małą wielkość efektu; 0,5 – średnią; a 0,8 dużą. Cohen podkreślał jednak, że interpretacja zależy od kontekstu.⁸⁷ Niewielkie SMD w śmiertelnej chorobie ma większe znaczenie niż duże SMD w przemijającej pokrzywce. W przyszłości jednolitą jednostką porównań między różnymi metodami leczenia będą mogły być lata życia z uwzględnieniem jakości (quality-adjusted life years, QALY). Parametr ten nie jest jeszcze dostępny dla wszystkich leków i nie znaleziono go w metaanalizach. Trwa ponadto intensywna dyskusja dotycząca trafności QALY (patrz np. następujące badania: Schlander⁸⁸ i Griebisch i wsp.⁸⁹).

WIELKOŚĆ PRÓBY

Metaanalizy w medycynie ogólnej przeważnie opisują imponująco duże grupy pacjentów, np. 95 000 uczestników w badaniach dotyczących stosowania kwasu acetylosalicylowego w pierwotnej prewencji powikłań sercowo-naczyniowych.²¹ Kwas acetylosalicylowy zmniejszał ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w ciągu roku z 0,57 do 0,51%. Inhibitory konwertazy angiotensyny stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego zmniejszały śmiertelność w okresie 5-letnim z 10,4 do 9,2% w grupie 18 229 uczestników.¹⁶ W takich sytuacjach próba musiała być duża z dwóch powodów: po pierwsze, różnica działania kwasu acetylosalicylowego w porównaniu z placebo wynosiła 0,07%, a inhibitorów ACE w porównaniu z placebo – 1,2%, co wymaga dużych grup badanych dla wykazania istotności statystycznej; po drugie, podstawowa częstość badanych zdarzeń (odpowiednik ryzyka w grupie placebo) była bardzo niewielka (0,57% rocznie u osób nieprzyjmujących kwasu acetylosalicylowego), co ogranicza wielkość efektu do maksymalnie 0,57% rocznie. Niemniej, w przypadku śmiertelności nawet mała różnica może być znacząca klinicznie. W psychiatrii różnica w odsetkach osób reagujących na lek i odpowiadających na placebo jest przeważnie większa. Udowodniono, że wyniki metaanaliz obejmujących co najmniej 1000 uczestników są przekonujące.⁹⁰

EFEKTY DZIAŁANIA LEKÓW MOGŁYBY POTĘGOWAĆ SIĘ Z CZASEM

Zawsze trzeba uwzględnić średni czas trwania badań uwzględnionych w metaanalizach. Na przykład niewielu chorych na nadciśnienie tętnicze umrze w ciągu roku, niezależnie od tego, czy byli leczeni. Zatem, aby wykazać dużą

różnicę w śmiertelności, potrzebne byłyby wieloletnie badania, które jednak z wielu powodów są niemal niemożliwe do przeprowadzenia. Dlatego przeprowadzane są krótsze badania, które pokazują tylko niewielkie różnice. Chociaż potwierdziłyby to tylko trwające bardzo długo badania, prawdopodobne jest, że zmniejszenie śmiertelności potęguje się z czasem. Dlatego wiele leków psychotropowych nie tylko powoduje poprawę w ostrym epizodzie, ale również zapobiega kolejnym. U chorych na ciężką, nawracającą depresję może dojść do 20 epizodów choroby w ciągu życia, ale leki mogłyby zmniejszyć ich liczbę do 10.⁷²

CZY SKUTECZNOŚĆ LEKU ZMNIEJSZAŁA SIĘ WRAZ UPŁYWEM LAT?

Chcąc zachować systematyczność, autorzy przeważnie wybierali jak najbardziej aktualne przeglądy, można jednak mieć wrażenie, że wcześniejsze metaanalizy w psychiatrii wykazywały większe wielkości efektu (niektóre przykłady można znaleźć w dostępnej online tabeli DS1). W pierwszych 103 badaniach z podwójnie ślepą próbą dotyczących depresji, które podsumowano w 1993 roku, mniej więcej dwie trzecie pacjentów reagowało na trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub inhibitory monoaminooksydazy w porównaniu z jedną trzecią reagującą na placebo.⁹¹ W dużym dotyczącym schizofrenii badaniu National Institute of Mental Health, opublikowanym w 1964 roku, opisywano, że 69% pacjentów zareagowało na leki przeciwpsychotyczne, a 24% na placebo (NNT 2, wielkość efektu 1,31).⁹² W pierwszym dużym badaniu dotyczącym zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego, opublikowanym w 1991 roku, połowa badanych reagowała na klomipraminę, a tylko 5% na placebo.⁹³ W ostatnich metaanalizach wykazano o wiele mniejsze wielkości efektu dla nowych SSRI i klomipraminy.⁹⁴ Przyczyny zmniejszenia wielkości efektu nie są całkiem zrozumiałe. Wczesne badania często były niewielkie i prowadzone w jednym ośrodku, a ich metodologia była słabiej opracowana (ślepa próba, skale, zewnętrzna kontrola, metody statystyczne). Może również występować więcej błędów dotyczących publikacji, ponieważ wysiłki mające na celu ich kontrolowanie zwiększały się tylko w ciągu ostatnich 20 lat. Nowoczesne badania często są duże, wieloośrodkowe, jednak pojawiają się nowe problemy w postaci np. niemożności rekrutowania ze względów etycznych poważnie chorych pacjentów z ostrymi zaburzeniami; dostępności skutecznych leków, a wtórnie do tego – niewielkiej liczby pacjentów nieleczonych, a także zjawiska ochotników z objawami choroby, którzy odpowiadają na ogłoszenia w celu uzyskania darmowych leków, co prowadzi do zwiększenia reakcji na placebo.⁹⁵ Możliwe jest występowanie podobnych zależności czasowych w medycynie ogólnej. Zjawisko to wymaga dalszych badań.

OGRANICZENIA

Autorzy badania bardzo dużą wagę przykładali do systematyczności, ale z przyczyn wymienionych poniżej nie byli w sta-

nie spełnić wszystkich kryteriów systematycznego przeglądu. Nie badali pojedynczego leku, ale uwzględnili porównania różnych leków, a nie ma ustalonej metodologii dla tego procesu.

Po pierwsze, autorzy nie mogli zaprezentować całego zbioru, ale doszli do porozumienia i wybrali powszechnie występujące choroby, kierując się ich częstością, znaczeniem i dostępnymi metodami leczenia. Trudno byłoby zoperacjonalizować wybór. Istnieją, na przykład, choroby, które są częste, ale nie są poważne (ekstremalnym przykładem jest zwykłe przeziębienie). Inne choroby są niezwykle poważne, ale rzadkie (np. niektóre postaci nowotworów). Wybór był dokonywany a priori, a po jego dokonaniu zaprezentowano wszystkie choroby i leki. Zdaniem autorów, wybrano choroby reprezentatywne i uwzględniono wszystkie najważniejsze choroby zindustrializowanego społeczeństwa, niemniej w proces selekcji mogły wkraść się błędy.

Po drugie, dokonując wyboru między przeglądami autorzy zwracali uwagę na ich aktualność i kompletność opisu, jednak porównali wyniki różnych metaanaliz dotyczących tego samego zagadnienia, które przeważnie były spójne. Po trzecie, przegląd przeglądów ma charakter obserwacyjny: analizowaną jednostką były publikowane metaanalizy, które nie są dostępne dla wszystkich leków/wskazań oraz zawierają doniesienia różniące się dokładnymi metodami, datami publikacji, kryteriami włączenia itp. Po czwarte, w wielu metaanalizach dane nie były spójne, co stanowiło duże wyzwanie. Autorzy starali się bardzo przedstawić wyniki spójnie, stosując metodę wstecznego obliczania wskaźników, rygorystyczną dzięki zastosowaniu algorytmu PRISMA, który ułatwi dalsze próby.¹³

Po piąte, autorzy nie zajmowali się działaniami niepożądanymi. Jest to poważny problem przy stosowaniu wielu leków psychotropowych, chociaż poczyniono w tym aspekcie znaczne postępy. Na przykład SSRI charakteryzują się znacznie mniejszą toksycznością niż trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Leki stosowane w medycynie somatycznej również charakteryzują się poważnymi działaniami niepożądanymi, np. zgonami wskutek krwawień w przebiegu leczenia trombolitycznego, podawania kwasu acetylosalicylowego lub stosowania chemioterapii w chorobach nowotworowych. Wręcz niemożliwe byłoby równie dokładne opisanie działań niepożądanych i zbilansowanie ich ze skutecznością, ponieważ istnieje wiele błędów związanych z subiektywną oceną. W końcu, dużym problemem w metaanalizach jest tendencyjny dobór publikacji. Na przykład Turner i wsp. (tabela DS4) wykazali, że uwzględnienie niepublikowanych badań dotyczących leków przeciwdepresyjnych zmniejszało wielkość efektu.⁹⁶ Także w medycynie somatycznej mamy do czynienia z tendencyjnością w doborze publikacji (np. Rising i wsp.).⁹⁷ Nie znane są badania porównujące nasilenie tego rodzaju błędów w różnych dziedzinach.

Jest wiele przyczyn, z których lekarze, pacjenci i ich opiekunowie są i powinni krytycznie podchodzić do stosowania leków psychotropowych. Należą do nich: niejasna etiologia chorób, brak badań diagnostycznych, komercyjny konflikt interesów,

niejasny mechanizm działania leku i wywierania przez niego działań niepożądanych. Co więcej, niektóre osoby są zdania, że choroby psychiczne mają czysto psychologiczne podłoże i należy leczyć je wyłącznie psychoterapią. Randomizowane badania kontrolowane potwierdzają jednak skuteczność leków psychotropowych. Autorzy spojrzeli na ten problem z perspektywy skuteczności leków ogólnych.

Podziękowania

Dziękujemy dr. Malcolmowi Lawowi, dr. Toshi Furukawie, dr. Corrado Barbui i dr. Shelley Salpeter za udzielenie odpowiedzi na pytania dotyczące ich badań.

From the British Journal of Psychiatry (2012) 200:97-106. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyrights ©2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.
- Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331: 321-7.
- Moncrieff J. Lithium revisited. A re-examination of the placebo-controlled trials of lithium prophylaxis in manic-depressive disorder. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 569-73.
- Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 429-47.
- Menand L. Head case: can psychiatry be a science? *The New Yorker* 2010; 1 March: 68-74.
- Breggin P. Medication Madness: The Role of Psychiatric Drugs in Cases of Violence, Suicide, and Crime. St Martin's Press, 2008.
- Kirsch I. The Emperor's New Drugs: Exploring the Antidepressant Myth. Basic Books, 2010.
- Herold G. Innere Medizin. Gerd Herold, 2009.
- Möller HJ, Laux G, Deister A. Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie, 4. Auflage. Thieme, 2009.
- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1013-20.
- The Nordic Cochrane Centre. Review Manager (RevMan) [Computer program] Version 5.0. Cochrane Collaboration, 2008.
- Borenstein M, Hedges IV, Higgins JPT, Rothstein H. Comprehensive Meta-analysis Version 2. Biostat, 2006 (<http://www.meta-analysis.com/downloads/Meta-Analysis-Manual.pdf>).
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; 6: e1000100.
- Chinn S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in meta-analysis. *Stat Med* 2000; 19: 3127-31.
- Law M, Morris JK, Jordan R, Wald N. Headaches and the treatment of blood pressure: results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24,000 participants. *Circulation* 2005; 112: 2301-6.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD000213.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1317-29.
- Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD000029.

20. Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD000024.
21. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
22. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423.
23. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
24. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
25. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693-704.
26. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 550-60.
27. Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003838.
28. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002901.
29. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD000959.
30. Blumenauer B, Judd M, Wells G, Burls A, Cranney A, Hochberg M, et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD003785.
31. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD002915.
32. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007; 254: 705-12.
33. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD003225.
34. Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia* 2008; 28: 585-97.
35. British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008; 63 (suppl 4): 1-121.
36. Sin DD, Man J, Sharpe H, Gan WQ, Man SF. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2004; 292: 367-76.
37. Ni CM, Greenstone IR, Danish A, Magdolinos H, Masse V, Zhang X, et al. Long-acting beta2-agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD005535.
38. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, et al. Metaanalysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med* 2008; 149: 33-42.
39. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904-12.
40. Vogelmeier C, Buhl R, Crie e CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 2007; 61: e1-40.41. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2006; 61: 854-62.
42. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD002991.
43. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 1011-9.
44. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD002966.
45. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003639.
46. Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P, et al. Interferon for interferon naive patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD000370.
47. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD005527.
48. Moayyedi P, Santana J, Khan M, Preston C, Donnellan C. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD003244.
49. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003245.
50. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD000543.
51. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD000544.
52. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD001331.
53. Rice GP, Inorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD002002.
54. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's Disease. National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. Royal College of Physicians, 2006.
55. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-508.
56. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
57. Bria E, Gralla RJ, Raftopoulos H, Cuppone F, Milella M, Sperduti I, et al. Magnitude of benefit of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Lung Cancer* 2009; 63: 50-7.
58. Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 257-63.
59. Young J, De Sutter A, Merenstein D, van Essen GA, Kaiser L, Varonen H, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a metaanalysis of individual patient data. *Lancet* 2008; 371: 908-14.
60. Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD000219.
61. Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009; 58: 91-102.
62. Nelson RL, Glenn AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD001181.
63. Leucht M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. An update on relapse prevention with antipsychotic drugs compared to placebo (abstract). *Schizophren Res*, in press.
64. Storosum JG, Wohlfarth T, Schene A, Elferink A, van Zwieten BJ, van den Brink W. Magnitude of effect of lithium in short-term efficacy studies of moderate to severe manic episode. *Bipolar Disord* 2007; 9: 793-8.
65. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2007; 9: 551-60.
66. Scherch H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 442-55.
67. Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1537-47.
68. Davis JM, Janicak PG, Hogan DM. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 406-17.
69. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 217-22.
70. Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BP, van Strik R, et al. Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 173-80.
71. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *CMAJ* 2008; 178: 296-305.
72. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 653-61.

73. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2005; 143: 415-26.
74. Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, Oakley-Browne M. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD001765.
75. Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord* 2005; 88: 27-45.
76. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD005593.
77. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 165: 1475-88.
78. Faraone SV, Biederman J. Efficacy of Adderall for attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *J Atten Disord* 2002; 6: 69-75. 79. Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents - metaanalysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 194: 197-209.
80. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15-26.
81. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
82. Leucht S, Davis JM, Engel RR, Kane JM, Wagenpfeil S. Defining 'response' in antipsychotic drug trials: recommendations for the use of scale-derived cutoffs. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1903-10.
83. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 5): 44-52.
84. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1805-19.
85. Furukawa TA, Watanabe N, Omori IM, Montori VM, Guyatt GH. Association between unreported outcomes and effect size estimates in Cochrane meta-analyses. *JAMA* 2007; 297: 468-70.
86. Covey J. A meta-analysis of the effects of presenting treatment benefits in different formats. *Med Decis Making* 2007; 27: 638-54.
87. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (second edition). Erlbaum, 1988.
88. Schlender M. Measures of efficiency in healthcare: QALMs about QALYs. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw* 2010; 104: 214-26.
89. Griebisch I, Coast J, Brown J. Quality-adjusted life-years lack quality in pediatric care: a critical review of published cost-utility studies in child health. *Pediatrics* 2005; 115: e600-14.
90. Trikalinos TA, Churchill R, Ferri M, Leucht S, Tuunainen A, Wahlbeck K, et al. Effect sizes in cumulative meta-analyses of mental health randomized trials evolved over time. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 1124-30.
91. Davis JM, Wang Z, Janicak PG. A quantitative analysis of clinical drug trials for the treatment of affective disorders. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 175-81.
92. Cole JO. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1964; 10: 246-61.
93. Clomipramine Collaborative Study Group. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 730-8.
94. Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 309-17.
95. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287: 1840-7.
96. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252-60.
97. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. *PLoS Med* 2008; 5: e217.
98. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACEInhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
99. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000957.
100. Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD003196.
101. Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Hours A, Boissel JP, Birkett MA, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 421-8.
102. Hansen R, Gaynes B, Thieda P, Gartlehner G, Veague-Geiss A, Krebs E, et al. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv* 2008; 59: 1121-30.