

- 1 I denna uppgift ska du läsa en vetenskaplig artikel och utifrån den svara på 15 frågor.
Det är en bra strategi att läsa igenom alla frågorna innan du läser artikeln eftersom frågornas ordning inte nödvändigtvis följer den ordning olika områden avhandlas i artikeln.
Artikeln det rör sig om är:

Huybrechts *et al.*, Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry* 2016;73(9):938

Författarna beskriver att de vill studera mödrar som tar antipsykotiska läkemedel under graviditeten.

Vad anger författarna som huvudmotivet för att genomföra studien?

Välj ett alternativ:

- Tidigare studier av risker för kongenitala missbildningar vid antipsykotisk behandling har givit motstridiga resultat. ✓
- Det saknas randomiserade kliniska prövningar för hur antipsykotisk behandling under graviditet påverkar risken för kongenitala missbildningar.
- Ytterligare studier behövs eftersom användningen av antipsykotiska läkemedel hos gravida mödrar minskar medan kongenitala missbildningar ökar.
- Tidigare studier har inte varit konklusiva när det gäller risken för kongenitala missbildningar hos fostret under andra trimestern när den gravida kvinnan står på antipsykotika.
- Effekterna av antipsykotisk behandling hos modern under graviditet och dess påverkan på fostret och risken för kongenitala missbildningar är helt okända.

Totalpoäng: 1

- 2 Det finns olika typer av studiedesign.
Vilken typ av studiedesign används i denna forskningsstudie?

Välj ett alternativ:

- fall-kontroll studie
- matchad kohortstudie
- randomiserad kontrollerad studie (RCT)
- retrospektiv kohortstudie ✓
- systematisk översiktsstudie

Totalpoäng: 1

- 3 För att uppskatta den övergripande risken för kongenitala missbildningar vid exponering jämfört med ej exponering använde författarna en viss typ av statistisk modell.

Vilken typ?

Välj ett alternativ:

- absolut risk ✔
- logistisk regression
- numbers needed to treat* (NNT)
- relativ riskdifferens
- överlevnadsanalys

Totalpoäng: 1

- 4 I en forskningsstudie definieras vanligen "exklusionskriterier" för att förfinas urvalet. I denna studie exkluderas t.ex. gravida med foster som hade en känd kromosomrubbing.

Vilka andra gravida exkluderade forskarna från studien?

Välj ett alternativ:

- Gravida som hade exponerats för kända teratogena läkemedel under tidigare graviditeter
- Gravida som hade förskrivits kända teratogena läkemedel under första trimestern ✔
- Gravida som tidigare hade fött barn med kromosomavvikelse
- Gravida som var äldre än 50 år
- Kvinnor som hade fött ett levande barnet som överlevt kortare tid än tre månader

Totalpoäng: 1

5 I Tabell 1 anges karaktäristika för de gravida kvinnor som använt eller inte använt så kallade atypiska neuroleptika. Tabellen anger hur stor "unadjusted" andel som tagit misstänkt teratogena läkemedel under graviditeten.

Ungefär hur stor var denna andel av kvinnorna?

Välj ett alternativ:

0 %

2 %

8 %

13 %

19 %



Totalpoäng: 1

6 Man tog hänsyn till ett stort antal s.k. *confounders* i analyserna, t.ex. om modern var diagnostiserad med schizofreni.

Varför är det viktigt att identifiera *confounders*?

Välj ett alternativ:

de kan påverka både exponering och utfall och därmed ge sken av falska orsakssamband

de behöver elimineras eftersom de felaktigt kan öka den statistiska signifikansen

de påverkar exponeringen så att analysen av orsakssambandet mellan exponering och utfall kan störas

de är beroende variabler som man behöver kompensera för med hjälp av så kallade *propensity scores*

de kan hjälpa till med att avgöra riktningen i orsakssamband

Totalpoäng: 1

7 I denna studie beräknas den relativa risken (RR) för kongenitala respektive kardiella malformationer.

Hur beräknas RR?

Välj ett alternativ:

- Med en så kallad *robust variance estimator* för att få ett så säkert estimat som möjligt.
- Beräknas med hjälp av logistisk regression där ett värde > 1 indikerar att risken är ökad för de exponerade individerna.
- Med särskilda statistikprogram eftersom det är för komplicerat att räkna ut "för hand".
- Absoluta risken hos exponerade individer divideras med absoluta risken hos oexponerade individer.
- Beräknas med hjälp av överlevnadsanalys för att ta hänsyn till tid under exponering respektive icke exponering.

Totalpoäng: 1

8 Figur 1 illustrerar den relativa risken för kongenitala malformationer för olika läkemedelsgrupper. Hur ska denna figur tolkas?

Välj ett alternativ:

- Ziprasidon gav en signifikant minskad risk för kongenitala malformationer efter justering för samtliga kofaktorer
- Efter justeringar så gav typiska neuroleptika en högre risk för kongenitala malformationer än atypiska neuroleptika
- I den ojusterade analysen gav både typiska och atypiska neuroleptika under graviditet en ökad risk för kongenitala malformationer
- Inga signifikanta samband hittades efter att potentiellt störande kofaktorer eliminerats
- Efter justering för samtliga kofaktorer var det endast risperidon som gav en signifikant ökad risk för kongenitala malformationer

Totalpoäng: 1

9 I Figur 2A redovisar författarna ett flertal relativa risker (RR) inklusive

1.18 (0.64-2.18)

1.40 (1.19-1.64)

1.43 (1.14-1.81)

1.60 (1.12-2.30)

Går det att bedöma om någon av dessa RR *inte* är signifikant och i så fall vilken?

Välj ett alternativ:

- Det går inte att bedöma eftersom författarna inte anger några p-värden
- 1.18 (0.64-2.18) ✓
- 1.40 (1.19-1.64)
- 1.43 (1.14-1.81)
- 1.60 (1.12-2.30)

Totalpoäng: 1

10 Relativ risk rapporteras av författarna med *konfidensintervall*.

Vad betyder konfidensintervallet "95% CI"?

Välj ett alternativ:

- Att ett riskestimat med ett konfidensintervall mindre än 1 innebär en riskökning
- Att riskestimatet ligger inom konfidensintervallet med 95% sannolikhet ✓
- Att det är 95% sannolikt att riskestimatet är signifikant
- Att det är 5% sannolikt att riskestimatet är större eller mindre än 1
- Att konfidensintervallet motsvarar ett p-värde < 0.05

Totalpoäng: 1

11 I en sensitivitetsanalys omdefinierade författarna exponeringen till två uttag av antipsykotika och reanalyserade risken för kongenitala malformationer.

Hur påverkade det utfallet för risperidon?

Välj ett alternativ:

- Analysen kunde inte utföras på eftersom de hade ≤ 10 observationer.
- Den relativa risken för kongenitala malformationer ökade något och var signifikant. ✓
- Den relativa risken för kongenitala malformationer ökade men resultatet var inte signifikant.
- Den relativa risken för kongenitala malformationer minskade och resultatet var signifikant.
- Den relativa risken för kongenitala malformationer minskade och resultatet var icke signifikant.

Totalpoäng: 1

12 Studiens huvudresultat var att antipsykotisk medicinering överlag inte ökade risken för kongenitala eller kardiella malformationer,

Varför rekommenderar författarna att den riskökning som påvisats för risperidon ska tolkas med försiktighet?

Välj ett alternativ:

- Eftersom det valda konfidensintervallet för RR var alldeles för snävt.
- Eftersom den aktuella studien inkluderade ett för litet urval jämfört med tidigare studier.
- Eftersom diagnoserna för kongenital malformation inte kunde valideras.
- Det inte finns någon känd biologisk mekanism som kan förklara riskökningen. ✓
- Säkerhetsvarningar för risperidon kan göra att kvinnor med schizofreni inte vågar ta det

Totalpoäng: 1

13 Författarna diskuterar så kallad *selektionsbias* och lyfter i synnerhet fram en specifik orsak till sådan bias.

Vilken?

Välj ett alternativ:

- Det fanns risk för rapporteringsfel såsom att uttaget av läkemedel inte registrerats korrekt.
- Att det fanns en risk för en förväntanseffekt på utfallet eftersom så kallad blindning inte användes.
- Att analyserna enbart baseras på fynd hos levande födda barn och inte hos t.ex. aborterade foster. ✓
- Att studien hade ett högre bortfall avseende förlossningsutfall på mödrarna med schizofrenidiagnos.
- Att vissa subgrupper var för små; det var t.ex. endast 733 mödrar som hade tagit typiska antipsykotika.

Totalpoäng: 1

14 Författarna diskuterar en viktig svaghet med denna studie och som även är ett problem för nästan alla registerbaserade läkemedelsstudier.

Vilken svaghet gäller det?

Välj ett alternativ:

- Vi vet varken om mödrarna hämtat ut läkemedlet eller tagit det under graviditeten.
- Forskning har visat att kvinnor ofta hämtar ut läkemedel under graviditeten men sparar dem tills efter förlossningen.
- Att analyserna inte var justerade för kofaktorer som tidigare somatisk sjukdom hos modern.
- Att *allocation bias* påverkade vilka kvinnor som fick ett visst läkemedel eftersom deltagarna inte randomiserades.
- Modern har hämtat ut läkemedlet men det är okänt om också hon tagit det. ✓

Totalpoäng: 1

15 I artikeln redovisar författarna *conflicts of interests disclosures*.

Vilken slutsats kan man dra av författarnas *disclosure*?

Välj ett alternativ:

- Läkemedelsföretag har inte finansierat denna forskning.
- Läkemedelsföretag har finansierat forskare i studien och därmed potentiell påverka* innehållet. ✓
- Det har uppstått konflikter mellan författarna och de listade läkemedelsföretagen på grund av resultaten.
- Läkemedelsföretag har arvoderat forskare i studien men de har inte kunnat påverka forskarna.
- Läkemedelsföretag har finansierat studien men läkemedel som dessa företag marknadsför har inte ingått i studien.

Totalpoäng: 1