

Många källor till problem i systematiska översikter

En väl genomförd systematisk översikt kräver en noggrann bedömning av de identifierade studiernas utformning. Den kan belysa viktiga problem med hur studierna planerades, genomfördes och rapporteras. Många systematiska översikter innehåller metaanalyser, ett vägt genomsnitt av effektmått från 2 eller flera studier. En central komponent i systematiska översikter är att identifiera, beskriva och utvärdera risken för bias och andra problem i de inkluderade studierna för att säkerställa att denna tas i beaktande när resultaten av metaanalyserna tolkas. Att okritiskt acceptera resultaten av metaanalyser kan bli mycket vilseledande, eftersom alla studier inte är lika pålitliga. Bias kan till exempel undersökas genom subgruppsanalyser, och Cochranes verktyg »Risk of bias 2« har utvecklats för att säkerställa att ett flertal element som kan leda till bias utvärderas grundligt och konsistent samt baserat på empirisk evidens (Figur 1). Den samlade risken för bias, problem med överförbarhet av resultaten och deras precision, variationen mellan resultaten från olika studier och andra problem utvärderas med verktyget Grade.

De andra artiklarna i detta temanummer behandlar relevanta ämnen som rör protokollregistrering, låg urvalsstorlek, bortfall och rapporteringsbias samt intressekonflikter. Den här artikeln ger exempel på problem som kan uppstå när man utarbetar systematiska översikter.

Fel rapportering av studiedesign

Det är ganska vanligt att man rapporterar fel studiedesign. I november 2022 upptäckte en Cochrane-översikt [1] en märklig randomiseringsprocess i en studie som publicerats 2019 och beskrevs som randomiserad [2]. I en e-postkonversation uppgav studiens författare först att man använde sig av metoden att singla slant, vilket senare visade sig inte stämma. Det var i själva verket en observationsstudie, vilket rapporterades i korrigeringen av manuskriptet 2021 [3].

Heterogenitet och aktiv placebo

Bristfällig utvärdering av variationen mellan resultat i olika studier (heterogenitet) kan leda till olämpliga kliniska beslut, vilket visats till exempel i de systematiska översikterna av nebuliserad hyperten NaCl-lösning mot bronkiolit. Från 2002 och framåt visade flera randomiserade kliniska prövningar att inhalation av nebuliserad hyperten NaCl-lösning var förknippad med kortare sjukhusvistelse [4]. Behandlingen användes därför i stor utsträckning i Sverige och utomlands. Skillnaden mellan interventions- och kontrollgrupperna minskade dock för varje år och blev slutligen statistiskt och kliniskt icke-signifikant. Heterogenitet, som delvis upptäcktes efter några år, och aktiv placebo bidrog till att det beräknade kliniska

Matteo Bruschetti, docent i pediatrik, Lunds universitet; Cochrane Sverige
 ● matteo.bruschetti@med.lu.se

Inge Axelsson, professor emeritus, barnläkare, Mittuniversitetet, Östersund

Karsten Juhl Jørgensen, professor, Cochrane Danmark

värdet var falskt. Heterogenitet betecknar variationen mellan resultaten i den individuella studien, bortom förväntad statistisk variation, och aktiv placebo är ett läkemedel som efterliknar vissa av de oönskade effekterna av den testade interventionen, men som inte behandlar måltillståndet. I några studier hade interventionsgruppen ett längre sjukdomsförlopp vid allokering än kontrollgruppen, det vill säga tiden till tillfrisknande var kortare än i kontrollgruppen (domänen »Problem med randomiseringsprocessen« i Figur 1). När man justerade för detta eller uteslöt studier med extremt lång vårdtid försvann skillnaden i effekt [5].

»Blindade« studier som inte är det

År 2015 utarbetade den danska hälsovårdsmyndigheten nationella kliniska riktlinjer för diagnos och behandling av ADHD hos vuxna, baserade på Cochrane- och Grade-metodik. De uppdaterades år 2017 [6]. I riktlinjerna undersöktes flera farmakologiska interventioner, inklusive metylfenidat (Ritalin), och man fann förutom vanliga orsaker till bias vissa problem som inte är lätta att upptäcka utan ämneskunnighet. Metylfenidat gavs vanligen inte i en fast dos, utan den »rätta« dosen för varje deltagare identifierades genom dositering. Detta är naturligtvis kliniskt relevant, men de välkända effekterna (positiva och negativa) av detta centralstimulerande medel gjorde det praktiskt taget omöjligt att göra en blindad bedömning, även om aktiv placebo hade använts (vilket inte var fallet). Denna utmaning förstärktes av att deltagarna i försöket ofta redan behandlades med detta läkemedel före inskrivningen och därför troligen kunde dra slutsatser om vilken grupp de tillhörde på grund av effekter som de redan kände till. Detta ökade också risken för olika bortfall i interventions- och kontrollgruppen. Trots detta beskrevs flera studier som blindade.

HUVUDBUDSKAP

- Som en del av varje systematisk översikt måste risk för bias och andra källor till problem noggrant utvärderas.
- Det förekommer att observationsstudier felaktigt rapporteras som randomiserade studier.
- Resultat som påvisas i metaanalyser kan påverkas av flera olika faktorer, som heterogenitet och val av placebo. Detta skedde till exempel vid en metaanalys av studier om inhalation av NaCl-lösning mot bronkiolit.
- Blindning kan vara omöjlig om forskningspersonen känner skillnad i effekt eller smak mellan läkemedel och placebo. Detta skedde till exempel i en studie om metylfenidat vid ADHD som ändå beskrevs som blindad.
- De skadliga effekterna är lika viktiga som fördelarna med behandlingen, men får ofta inte samma uppmärksamhet.

FIGUR 1. Domäner i verktyget »Risk of bias 2«, framtaget av Cochrane



dade, men båda orsakerna till bias ledde sannolikt till att behandlingsnyttan överdrevs (domänen »Problem med att mäta effektmål« i Figur 1).

Överförbarhet av resultat

Eftersom många redan behandlades med metylfenidat vid inskrivningen till studien var det nödvändigt att införa en »washout«-period. Liksom andra centralstimulerande medel har metylfenidat en känd beroendeframkallande potential och hör till exempel till de mest missbrukade receptbelagda läkemedlen bland ungdomar i USA [7]. Att plötsligt avsluta en sådan behandling och sedan återinföra den en kort tid senare kommer sannolikt att uppfattas som positivt, vilket också leder till att den positiva effekten kan ha överdrivits.

Eftersom vissa personer inte tål metylfenidat användes intolerans korrekt som ett uteslutningskriterium i studierna. Det skulle naturligtvis ha varit oetiskt att inkludera deltagare som man visste skulle skadas av interventionen, men att de utesluts kan äventyra resultatens överförbarhet (deras externa validitet, även känd som »indirectness« i Gradesystemet). Om detta inte tas i beaktande i analyserna (vilket inte gjordes i detta fall) leder det till överdrivna förväntningar på det antal som man behöver försöka behandla (number needed to treat) i klinisk praxis.

Flera forskargrupper kritiserade Cochrane-översikten av metylfenidat för ADHD hos vuxna på grund av att dessa källor till snedvridning inte identifierades [8]. Eftersom Cochranes redaktörer ansåg att författarna till granskningen inte kunde ge ett tillfredsställande svar och att de hade brutit mot Cochranes riktlinjer för intressekonflikter drogs översikten tillbaka [9]. Detta är en viktig kontrollfunktion inom

Cochrane, som tyvärr inte är allmän inom vetenskapliga redaktioner trots att liknande allvarliga problem ofta förekommer i litteraturen. En annan översikt som beskriver dessa problem har senare publicerats, och en Cochrane-översikt om metylfenidat för ADHD hos barn har identifierat många liknande problem [10].

Skadeverkningar rapporteras dåligt

Ett sista problem med studien av metylfenidat var att de skadliga effekterna rapporterades dåligt, vilket tyvärr är vanligt i interventionsstudier [11] och även systematiska översikter. De skadliga effekterna av behandlingar är lika viktiga som fördelarna, men får ofta inte samma uppmärksamhet, vilket är anledningen till att särskilda riktlinjer för rapportering av skador i kliniska prövningar har utarbetats [12]. Det går inte att avgöra om detta berodde på rapporteringsbias (domänen »Selektivt urval av effektmål« i Figur 1) eller på försummelse, men för vuxna är det viktigt att med större säkerhet veta om ökningarna av hjärtfrekvens och blodtryck som konstaterats i studierna så småningom kommer att leda till en ökning av hjärt-kärlsjukdomar eller inte. För barn vore det mycket önskvärt med säkrare evidens om de allvarliga skadeverkningar som identifierades i Cochrane-översikten [10]. Den danska hälsomyndigheten bedömde att förtroendet till evidensen var måttligt till lågt, beroende på vilket effektmål som studerades, och gav en svag rekommendation om att överväga användning av metylfenidat vid ADHD hos vuxna. Den bristfälliga dokumentationen av skadeverkningar i studien är olycklig för kliniker och patienter som måste fatta behandlingsbeslut, eftersom det är möjligt att nyttan av den intervention som identifierats i prövningarna delvis eller helt orsakas av bias eller uppvägs av de skadliga effekterna. Det är inte möjligt att fatta ett starkt evidensbaserat beslut om förtroendet till evidensen för viktiga skadeverkningar är lågt.

Slutsatser

Att identifiera problemen med studiedesignen i kliniska studier kräver ofta noggrant detektivarbete när man utför systematiska översikter. Man kan förbättra sin förmåga att upptäcka dessa problem genom att reflektera över exemplen i vår artikel. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Alla författare är medlemmar i Cochrane.

Citera som: *Läkartidningen. 2023;120:23012*

REFERENSER

- Bäcke P, Bruschetti M, Sibrecht G, et al. Pharmacological interventions for pain and sedation management in newborn infants undergoing therapeutic hypothermia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;(11):CD015023.
- Surkov D. Using of dexmedetomidine in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy [artikel på ryska]. *Med Perspekt.* 2019;2(24):332019.
- Surkov D. Correction: Using of dexmedetomidine in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy [artikel på ryska]. *Med Perspekt.* 2021;26(3):230.
- Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD006458 [uppdaterat 2013;(7):CD006458, 2017;(12):CD006458, 2023;(4):CD006458].
- Sollander SE, Axelsson I. Hyperton NaCl-lösning tycks inte vara effektiv för små barn med bronkiolit. Systematiska översikter ger något motstridiga besked. *Läkartidningen.* 2019;116:FPFF.
- Udredning og behandling af ADHD hos voksne. National klinisk retningslinje. København: Sundhedsstyrelsen; 2017.
- Centers of Disease Control and Prevention. CDC survey finds that 1 in 5 U.S. high school students have abused prescription drugs [pressmeddelande]. 3 jun 2010. <https://www.cdc.gov/media/pressrel/2010/r100603.htm>
- Boesen K, Paludan-Müller AS, Göttsche PC, et al. Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;(2):CD012857.
- Boesen K, Saiz LC, Erviti J, et al. The Cochrane Collaboration withdraws a review on methylphenidate for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Evid Based Med.* 2017;22(4):143-7.
- Storebo OJ, Pedersen N, Ramstad E, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents – assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(5):CD012069.
- Andel Shaheed C, Maher CG, Furmage AM, et al. Strengthening the reporting of harms of all interventions in clinical trials. *Med J Aust.* 2022;217(10):502-4.
- Ioannidis JPA, Evans SJW, Göttsche PC, et al. CONSORT Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):781-8.

SUMMARY

Many sources of bias in medical research: experience from systematic reviews

A well-conducted systematic review requires a scrupulous assessment of the design of included studies. This may unveil major issues in how studies were planned, conducted and reported. This section presents a few examples. 1) A Cochrane review on pain and sedation management in the newborn identified a study described as a randomized trial, which later, following communication with authors and the editor-in-chief, turned out to be observational. 2) Poor evaluation of heterogeneity and active placebo when pooling studies on inhalation of saline solution for bronchiolitis led to clinical implementation of treatments later shown not to be effective. 3) A Cochrane review on methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder in adults did not identify problems with blinding and a »wash-out« period, resulting in erroneous conclusions. The review was therefore retracted. Although as important as benefits, harms of interventions are often given less attention in trials and systematic reviews.