

Metaregression kan visa om fler NIDCAP-studier är motiverade

ARNE OHLSSON, MD, MSc,
 FRCPC, Professor, Departments
 of Paediatrics, Obstetrics and
 Gynaecology, Health Policy,
 Management and Evaluation,
 University of Toronto, Ontario,

Canada
 aohlsson@mtsinai.on.ca
 SUSAN E JACOBS, MD, FRACP,
 Director of nurseries, Neonatal
 services, Royal Women's
 Hospital, Melbourne, Australia

Den »synaktiva« teorin om barnets utveckling, som introducerades av Als i slutet av 1970-talet, ligger till grund för NIDCAP, Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program (utvecklingsstödjande neonatalvård) [1, 2]. Denna vårdform kräver specialutbildad vårdpersonal som observerar det underburna barnets beteende före, under och efter en vårdhandling. Utifrån observatörens bedömning ges rekommendationer till vårdpersonalen och barnets föräldrar om hur barnet bör tas om hand. Vården är individanpassad men kan i generella termer sägas bygga på anpassning av barnets miljö, underlätande av flexion och självreglering samt samordning av vårdinsatser och föräldraengagemang. I en SBU Alert-rapport redogörs på ett informativt och väl underbyggt sätt för bakgrunden till teorin och NIDCAP-programmet [SBU Alert-rapport nr 2006-03 <www.sbu.se/www/index.asp>].

Den första NIDCAP-studien framställde hypotesen att lung- och funktionsstatus hos det nyfödda barnet med mycket låg födelsevikt, som löper risk att drabbas av bronkopulmonell dysplasi (BPD), kan förbättras om man förhindrar att barnet utsätts för olämpliga sensoriska stimuli [3]. Det var en studie med historisk kontrollgruppsdesign som skrev in enbart 16 barn under en studieperiod på två år, vilket tyder på mycket sträng selektion vid intagningen. Bakgrundsvariablerna var till fördel för NIDCAP-gruppen. På grund av det låga antalet deltagare uppnåddes inte statistisk signifikans. NIDCAP-gruppen hade uppnått vissa resultat redan innan interventionen inleddes.

Därefter har 556 barn deltagit i nio randomiserade kontrollerade studier som undersökte kortsiktiga medicinska effekter och/eller långsiktig neurologisk utveckling. Sex av dessa studier är publicerade i fullständigt skick [4-9] och tre som abstrakt [10-12]. Sedan år 1993 har fem systematiska litteraturöversikter genomförts, däribland två uppdateringar år 2006 [13-17]. Författarna till dessa är överens om att det vetenskapliga stödet för att basera klinisk praxis på NIDCAP är begränsat och att fler väl utförda randomiserade kliniska studier behövs. Det finns långt fler åsiktsredovisningar än randomiserade kliniska studier.

Den aktuella SBU-rapporten

Dag Wallin och Mats Eriksson har i samarbete med SBU genomfört en systematisk litteraturöversikt av NIDCAP, den tidigare nämnda Alert-rapporten, vars sammanfattning och slutsatser redovisas i Fakta 1. Deras syfte var att utvärdera vilka effekter för underburna barn som användandet av NIDCAP medför vad gäller psykomotorisk utveckling/neurologiskt status och medicinska/vårdmässiga utfall under vårdtiden samt de ekonomiska aspekterna.

Trots en begränsad sökstrategi, då ingen sökning skedde i da-

tabaserna Embase och CINAHAL, kunde de identifiera alla av oss kända studier som publicerats i fullständigt skick samt ytterligare två studier som hittills publicerats bara som abstrakt [11, 12]. En av dessa studier [12] kunde, i likhet med ytterligare en studie som publicerats som abstrakt [10], identifieras bara genom sökning på de abstrakt som publicerats från vetenskapliga konferenser. Författarna till Alert-rapporten anger inte om sökningen gällde opublicerade data eller kompletterande data tillhörande publicerade studier. Det framgår inte heller om kvalitetsbedömningarna, eller beslutet att inkludera en studie eller inte, gjordes av båda författarna oberoende av varandra. Författarna anger inte vilka metoder de använt för att bedöma studiernas kvalitet, vilket gör att deras utvärdering inte kan reproduceras av andra. De bedömer att alla studierna har begränsad evidensstyrka, trots att de räknar upp ett antal metodologiska svagheter, som i vår mening medför att studierna har otillräckligt bevisvärde.

De metodologiska svagheter som vi har identifierat i en eller flera av studierna är bland annat:

SAMMANFATTAT

Författarnas syfte i den aktuella SBU Alert-rapporten om NIDCAP (utvecklingsstödjande neonatalvård) var att utvärdera vilka effekter för underburna barn som användandet av NIDCAP medför vad gäller psykomotorisk utveckling/neurologiskt status och medicinska/vårdmässiga utfall under vårdtiden samt de ekonomiska aspekterna.

Resultatrapporteringen är partisk, eftersom bara utfallsvariabler med signifikant bättre resultat i NIDCAP-gruppen än i kontrollgruppen har inkluderats. Författarna har därför bortsett från resultat som inte visat sig vara statistiskt signifikant bättre i NIDCAP-gruppen.

I väl genomförda systematiska litteraturgranskningar tillämpas metaanalys där resultaten från olika studier slås samman för att belysa den typiska effektstorleken på i förväg bestämda utfallsvariabler, oberoende av om statistisk signifikans uppnåtts eller inte och oberoende av om behandlingseffekten är positiv eller negativ. Härmed reduceras risken för bias (en syste-

matisk avvikelse från sanningen).

Vi redovisar i Tabell 1 resultaten från metaanalyser av 9 NIDCAP-studier som totalt inkluderar 556 barn. Utfallen är motstridiga och det förekommer ofta heterogeneitet mellan de inkluderade studierna. Vissa resultat från individuella studier förefaller osannolika. Många bakgrundsvariabler, inkluderande gestationsåldern vid födseln, är ofta till fördel för NIDCAP-gruppen.

Vi och författarna till tidigare systematiska litteraturöversikter liksom SBU-rapportens författare har identifierat många metodologiska svagheter och är överens om att det vetenskapliga stödet för att basera klinisk praxis på NIDCAP är begränsat och att fler väl utförda randomiserade kliniska studier behövs. Innan sådana studier påbörjas bör metaregressionsanalyser utföras på resultaten från tidigare studier för att korrigera för skillnader i viktiga bakgrundsvariabler. Om viktiga positiva utfall fortfarande kvarstår kan ytterligare studier motiveras.

TABELL I. Sammanställning av hittills redovisade utfall i randomiserade kontrollerade studier av NIDCAP versus standardvård.

Utfallsvariabel	Studier, antal	Deltagare, antal	Statistiskt mått	Effektstorlek (95% konfidensintervall)	Heterogenitet P-värde/I ² , procent
Full-scale IQ (5,5 år)	1	26	MD	3,7 (-12,3; 19,7)	N/A
Verbal IQ (5,5 år)	1	26	MD	-0,1 (-16,8; 16,6)	N/A
Performance IQ (5,5 år)	1	26	MD	8,0 (-7,3; 23,3)	N/A
Bayley PDI (18–24 månader)	1	23	MD	-4,6 (-21,5; 12,3)	N/A
Bayley MDI (18–24 månader)	2	124	MD	6,4 (0,3; 12,4)*	0,58/0
Bayley PDI (9–12 månader)	4	103	MD	13,0 (6,5; 19,4)*	0,12/49
Bayley MDI (9–12 månader)	4	103	MD	15,6 (10,7; 20,4)*	0,36/7
BPD vid 36 veckor	3	168	RR	0,6 (0,4; 0,8)*	0,002/84**
BPD (på röntgen)	4***	122	RR	1,1 (0,9; 1,3)	0,81/0
Dagar med extra syrgas	7	268	WMD	-2,9 (-9,0; 3,4)	0,02/61**
Dagar i respirator	7***	276	WMD	-5,8 (-10,4; -1,2)*	0,14/38#
Vård dagar	8***	330	WMD	-6,9 (-11,8; -2,0)*	0,01/62**
Gestationsålder vid utskrivning från sjukhus, veckor	8***	240	WMD	-0,4 (-1,1, 0,2)	0,02/57**
Genomsnittlig viktutveckling/dag, gram	6***	181	WMD	2,2 (0,6; 3,7)*	0,21/30
IVH (grad 3 eller 4)	6	244	RR	0,7 (0,4; 1,3)	0,25/27
Sent debuterad sepsis	1	119	RR	0,5 (0,2; 1,0)	N/A
ROP-stadium ≥3	8***	241	RR	0,8 (0,5; 1,3)	0,69/0
NEC	3	151	RR	0,3 (0,1; 1,1)	0,84/0
Mortalitet	3	175	RR	0,7 (0,2; 2,2)	0,43/0

* Statistiskt signifikanta resultat (P<0,05).

** Statistiskt signifikant heterogenitet mellan studier (P<0,10; I²>50 procent).

*** För denna analys bedömdes de tre platserna i studien av Als (2003) [8] som separata studier.

Maguire och medarbetare [12] har rapporterat om detta utfall. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan NIDCAP-gruppen (medel 13,8 dagar) och kontrollgruppen (medel 15,3 dagar) (P=0,49).

Standardavvikelser har inte redovisats. Författarna till vissa av studierna har redovisat opublicerade data.

Förkortningar: I² = I-squared test for heterogeneity; IQ = intelligenskvot; MD = mean difference; WMD = weighted mean difference; N/A = not applicable; PD = psychomotor developmental index; MDI = mental developmental index; RR = relativ risk; IVH = intraventriculär blödning.

sannolikt klinisk betydelse. Resultaten för utfallsvariabler avseende respiration är motsägelsefulla. De totala kostnaderna för NIDCAP har aldrig utvärderats. Utifrån dessa resultat kan NIDCAP inte rekommenderas som vårdstandard.

Ytterligare jämförande studier nödvändiga. Även de ivrigaste förespråkarna för NIDCAP håller med om att ytterligare forskning behövs [18]. Samma författare menar emellertid att det i jämförelse med läkemedelsprövningar är extremt svårt att standardisera studiedesignen i den här typen av prövningar. Vi vill hävda att det är likadant i alla oblindade studier och att det inte torde vara svårare att utföra en studie som jämför NIDCAP med standardvård än en som jämför kylning vid hypoxisk ischemisk encefalopati med ingen kylning, eller användning av luft vid återupplivning med 100 procent syrgas.

Nyckeln till en opartisk utvärdering av en intervention är dold allokering till studiegrupperna, och det kan alltid uppnås även om interventionen som studeras inte kan blindas, som i fallet med NIDCAP. Vi konstaterar att kontamination kommer att förekomma i kontrollgruppen på grund av användning av vissa NIDCAP-interventioner, vilket gör det nödvändigt att öka urvalsstorleken. Ett tillräckligt stort urval skulle också utgöra en garant för att båda grupperna var jämförbara vid studiens början. Faktum är att flertalet av de statistiskt signifikant positiva effekterna av NIDCAP på utfallsvariablerna för neurologisk utveckling kan förklaras med skillnaderna i gestationsålder, eftersom barnen i NIDCAP-gruppen var upp till 1,8 veckor äldre.

Metaregressionsanalys. Med tekniker för metaregression kan man analysera hur patientkaraktistika vid studiens bör-

jan påverkar bedömningen av de studerade utfallsvariablerna. Den viktigaste bakgrundsvariabeln för barn som skrivs in i NIDCAP-studier är gestationsålder. För att kunna utföra sådana regressionsanalyser måste genomsnittliga avvikelser och standardavvikelser för gestationsålder för barnen i NIDCAP-gruppen och kontrollgruppen vara kända för varje utfallsvariabel, liksom hur många barn som rapporten gäller. Vi planerar att utföra sådana metaregressionsanalyser och kommer därför att kontakta författare till publicerade studier för att få tillgång till nödvändiga data, om dessa inte finns tillgängliga i de publicerade rapporterna. Förhoppningsvis kommer resultaten från de båda prövningar som har rapporterats endast i form av abstrakt [11, 12] att redovisa uppgifter om bakgrundsvariabler på ett sådant sätt att resultaten kan införlivas i en metaregressionsanalys. Skulle resultaten för NIDCAP fortfarande vara signifikant positiva efter att dessa analyser genomförts är det motiverat med fortsatt forskning, men endast då. Beräkningar av urvalsstorlek för kommande studier skulle baseras på denna analys. Långsiktig neurologisk utveckling vid en i förväg angiven ålder bör vara primär utfallsvariabel för studier som utvärderar effekter av utvecklingsrelaterade vårdinterventioner.

Omvärdering av NIDCAP före nya interventioner

Innan fler studier av NIDCAP påbörjas bör hänsyn tas till de nya rönen om att många av NIDCAP-beteendena sällan ses hos underburna barn och att bara ett fåtal associeras med stressande/smärtsamma interventioner [19, 20]. Det har nyligen rapporterats att samlande av flera nödvändiga vårdåtgärder till samma tidpunkt (clustered care) kan leda till betydande beteendemässiga och autonoma reaktioner hos underburna barn, vilket gör att det behövs en noggrann granskning av denna vård-

forms relativa risker och fördelar [21]. Kanske är det dags att tänka om och formulera nya och enklare utvecklingsstödande interventioner som tar in vissa validerade aspekter av NIDCAP. De nya interventionerna bör utvärderas från det första barnet i en väl designad och utförd randomiserad kontrollerad studie. Detta skulle eliminera besvikelsen efter utvärderingen av NIDCAP, som inte har fört oss närmare ett svar trots drygt 25 års forskning.

Faktum är att vi har en etisk och moralisk skyldighet att utföra högkvalitativa studier, som också utvärderar de ekonomiska aspekterna, i populationen underburna barn och att på ett opartiskt sätt sammanfatta kunskapsläget utifrån flera studier. Det är de underburna barnens och deras föräldrars rättighet att få delta i forskningen och se resultaten av denna forskning publicerad på lämpligt sätt [22].

■ *Artikeln är skriven på engelska och översatt till svenska av Mia Ruthman Edström.*

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Lacy JB, Ohlsson A. Behavioral outcomes of environmental or care-giving hospital-based interventions for preterm infants: a critical overview. *Acta Paediatr.* 1993;82:408-15.
- Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD001814. DOI: 10.1002/14651858.CD001814.pub2.
- Symington A, Pinelli JM. Distilling the evidence on developmental care: a systematic review. *Adv Neonatal Care.* 2002;4:198-221.
- Jacobs SE, Sokol J, Ohlsson A. The newborn individualized developmental care and assessment program is not supported by meta-analyses of the data. *J Pediatr.* 2002;140:699-706. Erratum in: *J Pediatr.* 2002;141:451-2.
- Ohlsson A, Jacobs S. Newborn Individualized Care and Assessment Program (NIDCAP): A systematic review. *E-PAS (Pediatric Academic Societies).* 2006;59:4850.237.

halv stående annons

Det finns fler än
30 000 artiklar
i Läkartidningens
artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges
läkarförbund når du
arkivet via vår webbplats
www.lakartidningen.se

Utmanande
saklig

Läkartidningen