

Københavns Universitet

# Mortality in Randomized Trials of Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention

Systematic Review and Meta-analysis

**Gruppearbejde: Asma Bashir, John O'Callaghan, Daniel Carrasco**

**Herlev, hold 5**

**Holdleder: Kirstine Moll Harboe**

Afleveringsdato: 11-05-2010

## 1. *Resultaternes validitet*

### a) *Beskriv oversigtens formål og diskuter, om det er klart og klinisk relevant*

Oversigtens overordnede formål er at afklare virkningerne af antioxidanter (beta-caroten, vitamin A, vitamin E, vitamin C og selen) som kosttilskud på mortalitet hos alle voksne i primære og sekundære forebyggelsesforsøg.

Studiet er relevant, da man ofte hører teorier om at tilskud af antioxidanter kan reducere risikoen for livsstilssygdomme og tidlig død, og af denne grund indtager mange mennesker antioxidanter. Men hvorvidt antioxidanter er gavnlige eller skadelige for helbredet, vides ikke med sikkerhed. Helseindustriens markedsføring har resulteret i et meget stort salg og forbrug af antioxidanter, på trods af sundhedsmæssige konsekvenser fortsat er helt ukendte.

Derfor er studiet yderst relevant for at finde ud af virkninger og bivirkninger af antioxidanter og dermed de langsigtede effekter på dødelighed.

### b) *Beskriv kriterierne for udvælgelse af artiklerne og diskuter, om de er rimelige*

Inklusionskriterierne for at lave denne meta-analyse var først og fremmest alle randomiserede forsøg, hvor man havde undersøgt og sammenlignet effekten af beta-caroten, vitamin A, vitamin C, vitamin E eller selen, enten enkeltvis eller i kombination, med placebo eller ingen intervention hos voksne. Yderligere er der opstillet kriterier for graden af metodologisk kvalitet, således at f.eks. randomisering, blinding m.m. var til stede.

In- og eksklusionskriterierne opstilles for at karakterisere de studier der skal inddrages i undersøgelsen. I meta-analysen har man valgt overordnet at inddrage primære og sekundære forebyggelsesundersøgelser, men at ekskludere tertiære. Begrundelsen for at inkludere sekundære, men ekskludere tertiære fremgår ikke klart.

Det kan undre en, at man har valgt at sammenligne primære og sekundære forebyggelsesforsøg, da det fysiologiske sammenligningsgrundlag er vidt forskelligt, både mellem primære og sekundære forsøg, men

---

også sekundære imellem, da patienterne her lider af forskellige sygdomme. Yderligere er inklusionskriterierne i forbindelse med typen af intervention også opstillet forholdsvis bredt, idet man vælger at inkludere studier, der adskiller sig fra hinanden på en række områder såsom, diverse antioxidanter, doseringer og tidsvarighed af forsøgene. Ulempen kan igen være at sammenligningsgrundlaget ikke er til stede. Fordelen ved undersøgelsen kan dog være, at de forsøger at dække bredt, både med hensyn til deltagerne og antioxidanter. For at styrke undersøgelsen forsøger forfatterne at inddrage så stort et patientgrundlag som muligt, men er måske ikke kritiske nok i processen og ender derfor med nogle resultater der kan stilles spørgsmålstejn ved.

**c) Vurder, om det er sandsynligt, at alle relevante studier er blevet inkluderet i oversigten**

Da de fleste meta-analyser er helt eller delvist baseret på offentligt tilgængelige undersøgelser, vil der altid være en risiko for bias som følge af selektiv offentliggørelse. Den kan opstå, når et forsøg, som har givet signifikante resultater, har større chancer for at blive publiceret end forsøg som ikke har givet signifikante resultater. Det betegnes publikationsbias. For at undgå publikationsbias er det derfor nødvendigt at indsamle oplysninger om upublicerede forsøg fra forskere og firmaer. Bjelakovic et al. nævner denne risiko ifm. meta-analysen, men de ser det ikke som et must at de upublicerede forsøg inkluderes, da de mener at resultaterne fra upublicerede forsøg blot vil have enten neutrale eller negative effekter på resultatet.

**d) Beskriv hvordan validiteten af de inkluderede studier blev vurderet.**

Validiteten af de inkluderede studier i meta-analysen er vurderet ved at forskerne har stratificeret risiko for bias i studierne. Det har man gjort ved at kigge på den metodologiske kvalitet i de forskellige studier. Man har delt studierne i to forskellige kategorier: en kategori med lav risiko for bias – høj metodologisk kvalitet, hvor man har kigget på om studiet opfylder betingelserne for den skjulte allokering, blinding og follow-up; og en kategori med høj risiko for bias – lav metodologisk kvalitet, hvor man har fundet en eller flere utilstrækkelige komponenter i studierne i forhold til allokeringssekvens, skjult allokering, blinding og opfølgning.

Genereringen af fordelingssekvensen ansås for at være tilstrækkeligt, når den var foretaget gennem en computer, randomiserede tal eller lignende. Den skjulte allokering ansås for at være tilstrækkelig når den var skjult helt frem til behandlingstidspunktet gennem en central randomisering, forseglede kuverter eller

---

lignende. Blindingen ansås for at være tilstrækkelig når studierne var dobbeltblindet og hvor der var anvendt samme placebo. Opfølgning ansås for at være tilstrækkelig når antallet og årsagerne til drop-outs i interventionsgrupperne var beskrevet eller det var oplyst, at der ingen drop-outs var.

*e) Diskuter, hvorvidt vurderingerne af studierne var reproducerbare (var der flere forfattere om at ekstrahere de samme data?)*

To ud af tre forskere har gennemgået og udvalgt studier uafhængigt af hinanden og vurderet studierne egnethed. De ekskluderede artikler blev noteret og man angav en årsag til hvorfor man ekskluderede dem. Hvis der opstod uenigheder mellem de to forskere, diskuterede de problemet i samråd med den tredje forsker. Ved manglende informationer i studierne, tog man kontakt til forfatterne til artiklen.

Det er en god måde at udvælge artiklerne på, når man har mange at vælge imellem og som man skal gå igennem, men da forfatterne tidligere havde kendskab til artiklerne blev udvælgelsen foretaget gennem en ikke-blindet proces, dette kan medføre bias i processen, ved at man kan fravælge artikler som man synes er mindre relevante, for lige dette studie, selvom de skulle passe ind. Et andet problem med denne metode er, at reproducerbarheden er lav hvis det er nye forfattere, der skal udvælge artiklerne og diskutere med en tredje part. Der findes en risiko for selektionsbias, når man vælger artikler på baggrund af forskellige holdninger og erfaringer som forskere, det vil sige forskellige subjektive vurderinger. Dette kan medføre at resultatet bliver et helt andet end det man var kommet frem til i den foregående artikel, hvilket kan give et usikkert billede af det man gerne ville undersøge, og det bliver svært for læseren at vide hvad man skal tro på.

*f) Diskuter om der var overensstemmelse mellem resultaterne af de enkelte studier eller om der var heterogenitet*

I artiklen har man valgt at vurdere heterogenitet med  $I^2$ , som beskriver den totale variation mellem studierne i procent. Denne metode til at måle heterogeniteten er god hvis meta-analysen indeholder mange store studier. Man foretager denne test for at se om man kan sammenligne resultaterne i de forskellige grupper. Den samlede udregnede heterogenitet mellem studierne, viser at der findes en lille forskel, 7 % i gruppen med lav risiko for bias og 4,5 % for gruppen med høj risiko for bias, men resultatet var

dog ikke signifikant. På trods af der samlet er en lille heterogenecitet mellem studierne i de forskellige grupper, kan man se at de enkelte i hver gruppe udviser heterogenecitet. Ser man på "forrest-plot"-diagrammet (figur 2 og 3) som kan vise, om de inkluderede studier nogenlunde har samme effekt, kan man aflæse, at der forekommer en vis effektmodifikation mellem de forskellige studier.

Heterogeniciteten kan muligvis forklares ved, at der er store forskelle mellem de forskellige doser, som deltagerne fik; der var forskellige typer antioxidanter, som deltagerne tog i de forskellige forsøg, enten enkeltvis eller i kombination med andre antioxidanter eller vitaminer og mineraler, af forskellige varighed. Forsøgene er lavet i forskellige lande; Europa, Sydamerika, Asien og Australien, hvilket ligeledes giver en højere heterogenecitet hvad angår de forskellige befolkningsgrupper i primære og sekundære forebyggelsesforsøg. Ser man på tabel 5, hvor man ser på heterogeneciteten mellem studier med samme type antioxidanter og deres interventionseffekt, kan man se at der findes en spredning af resultaterne for  $I^2$  på 0-55,6 %. Der findes fire grupper med en relativt lav heterogenecitet, som ligger på 0-36,8 % hvor værdierne er signifikante, de resterende værdier er ikke signifikante og har en let til moderat spredning på  $I^2$ . Disse tabeller viser at der findes en let til moderat heterogenecitet mellem studiernes resultat.

## 2. Vurdering af effekt

*a) Beskriv, hvordan behandlingseffekten blev vurderet og diskuter kort hvilke fordele og ulemper der er ved de forskellige metoder.*

Effekten af antioxidanterne er foretaget ved at man har sammenlagt patientmaterialet fra en række studier, hvor patientmaterialet både består af raske og kategoriserede syge patienter (hvh. primære og sekundære forebyggelsesstudier) og herefter sammenlignet mortaliteten imellem behandlings- og kontrolgrupperne i en random-effect metaanalyse. At man har valgt at poole grupper af raske og kategoriserede syge kan have den ulempe at patientmaterialet bliver alt for bredt, så det ikke kan bruges klinisk. At man samtidig pooler undersøgelser med forskellige interventioner sammen, kan medføre at kausale sammenhænge uoverskueliggøres. Yderligere har man kategoriseret de inkluderede studier efter om de overholder en række metodologiske kriterier og herefter delt dem op i en "low risk of bias"-gruppe og "high risk of bias"-gruppe. Det kan muligvis være mere hensigtsmæssigt i in- og eksklusionskriterierne at afgøre om man burde have udelukket de undersøgelser man kategoriserer som "high risk of bias" i stedet for ublindt at foretage denne fordeling, på trods af der er tale om fordeling fra flere forfattere - det kan potentielt give ophav til bias.

---

Fordelene ved denne metode er dog at hvis den udføres korrekt, så vil de studier der reelt har en høj risiko for bias ikke komme til at vægte på lige fod med de studier der har en lav risiko for bias i undersøgelsen og den vil derfor kunne give et mere korrekt billede.

Da undersøgelserne man har inkluderet gør brug af bl.a. forskellige typer og doser af antioxidanter og desuden er af forskellig varighed, er effekten også vurderet smallere ved forskellige kombinationer af antioxidanter. Fordelen ved dette kan være at identificere en eller flere antioxidanter der vægter særligt meget ifm. mortaliteten, men omvendt kan der være risiko for bias eller statistiske tilfældigheder. F.eks. vælger man at foretage en analyse af bl.a. vit-A hvor man ekskluderer undersøgelserne med høj risiko for bias og selen-administration for herefter at finde at vit-A signifikant øger mortaliteten. Selen administreret alene reducerer ikke mortaliteten signifikant, men til gengæld reduceres mortaliteten signifikant i analysen med administration af selen både alene + i kombination.

Til vurderingen af behandlingseffekten har man benyttet en "random effects"-model, hvor den relative risiko med 95 % konfidensintervaller er beregnet, yderligere er det samme foretaget med en "fixed-effects"-model (set i udvidede version på Cochrane). Forskellen mellem disse er at den ene tager højde for at der kan være en variation i effekten mellem studierne, men at effekten følger en generel distribution (random), mens den anden går ud fra at effekten er konstant mellem studierne (fixed). Ved stigende heterogenecitet mellem studierne vil der være forskel mellem de to modeller og generelt vil man benytte en random-effect model når der som her er tale om forskellige typer af interventioner i flere undersøgelser – denne har forfatterne da også valgt at præsentere fremfor fixed-effect-analysen, som blev foretaget på baggrund af efterspørgsel fra læsere af den tidligere meta-analyse. Man foretog også heterogenecitetstests for at se om spredningen af resultaterne mellem forsøgende var for store og selvom en sådan test kan bruges ved store metaanalyser der omfatter mange undersøgelser, er det stadig arbitrært om undersøgelserne kan sammenlignes.

Da man har valgt at udelukke de undersøgelser hvor der var 0 tilfælde af mortalitet i såvel behandlings- som kontrolgruppen (ca. 40.000 patienter), har man ved en eksplorativ analyse vurderet om det har påvirket effekten, ved at tilføje en imaginær undersøgelse med 1 død og 20.000 patienter til hver gruppe, hvilket ikke havde nogen mærkbar effekt på resultatet. Dette burde ikke umiddelbart give ophav til bias hvis der reelt var

lige mange patienter fordelt mellem de to grupper, men hvis der var overvægt af patienter i en af grupperne kan det give bias.

### **3. Anvendelse af resultaterne**

#### **a) Diskuter, hvorvidt resultaterne kan anvendes i klinikken**

For at vurdere om resultaterne kan anvendes i klinikken er man nødt til at foretage en vurdering om hvorvidt populationen fra undersøgelsen kan overføres til den population man ønsker at anvende den på. Da undersøgelsen omfatter både raske og syge (indenfor en bestemt kategori) og da interventionerne undersøgelsen bygger på, er forskellige, vil den ikke umiddelbart kunne anvendes i klinikken. Yderligere bør man overveje hvilken effekt undersøgelsen kan have klinisk. Da der er tale om mortalitet, burde selv en beskeden stigning i mortalitet grundet antioxidanttilskud potentielt medføre ophør af brug af disse forebyggende, men da resultatet bygger på en sammenligning mellem forskellige undersøgelser og interventioner og da der mangler evidens og en grundigere viden om kausaliteten bag antioxidanttilskud og mortalitet kan resultatet ikke umiddelbart anvendes. Netop kausaliteten er nok det undersøgelsens resultater mest lægger op til at skulle blive undersøgt fremover.

#### **b) Diskuter, hvilke råd man bør give patienterne vedrørende anvendelse af antioxidanttilskud.**

Umiddelbart bør undersøgelsen ikke give ophav til en ændring i anbefalingerne til patienter vedrørende antioxidanttilskud andet end at de hidtil vedtagne anbefalinger bør følges.