







Protokoll för sammanställningar av sammanställningar om folksjukdomarnas orsaker

Citera gärna Centrum för epidemiologi och samhällsmedicins rapporter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Referera till rapporten enligt: Lager A, Ahrén J, Andersson E. Protokoll för sammanställningar av sammanställningar om folksjukdomarnas orsaker. Stockholm: Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Stockholms läns landsting; 2016. Rapport 2016:5.

 **Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin**

Box 1497, 171 29 Solna

 ces@sll.se Rapport 2016:5 ISBN 978-91-87691-37-9 Författare: Lager A, Ahrén J, Andersson E Layout: Viktoria Jonze

Stockholm april 2016

Rapporten kan laddas ner från Folkhälsoguiden,

www.folkhalsoguiden.se

Förord

Kunskap om folksjukdomarnas orsaker är en av hörnstenarna i ett strategiskt folkhälsoarbete. CES rapporter om folksjukdomarnas orsaker baseras på andra redan genomförda systematiska sammanställningar. De ger därigenom en bred och aktuell bild av kunskapsläget.

Tillsammans med kunskap om sjukdomarnas utbredning, "orsakernas orsaker", interventioner och implementering kan sammanställningarna bidra till förståelsen av hur vi på bästa sätt ska verka för att förebygga sjukdom, förlänga liv och främja hälsa. Dessutom kan texterna fungera som motvikt mot påståenden som saknar vetenskaplig grund och bidra till att kunskapsluckor på sikt täpps till.

Målgruppen är praktiker, forskare och beslutsfattare på folkhälsoområdet.

Henna Hasson

Tf verksamhetschef

Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Stockholms läns landsting, SLSO

Innehåll

Förord	3
Introduktion	5
Syfte och mål	6
Metod	7
Inklusionskriterier och PICOS	7
Systematiska översiktens evidensvärde	7
Kodningar och prioriteringar	8
Litteratursammanställningen	9
Litteratur som kan exkluderas från litteratursammanställningen	9
Litteratur som kan inkluderas i litteratursammanställningen.....	9
Presentation av litteratursammanställningen.....	10
Kommentar.....	11
Tack.....	11
Referenser	12

Introduktion

Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin (CES) ska ge underlag för evidensbaserat folkhälsoarbete och beställning av vård. Att basera praktisk verksamhet på evidens innebär att den utgår ifrån en samlad värdering av all tillgänglig forskning. Verksamheten på CES fungerar på detta sätt som en länk mellan forskning och praktik på folkhälsoområdet.

Ett av CES övergripande uppdrag är kartläggning och analys av orsaker till sjukdom och ohälsa. Uppgiften är omfattande, bland annat eftersom antalet sjukdomar är stort. I den tionde revideringen av världshälsoorganisationen WHO:s diagnosystem för sjukvården ICD (International Classification of Diseases) kan man sätta mer än 14 000 olika diagnoskoder. Ohälsa är ett ännu vidare begrepp än sjukdom.

Analysuppdraget är dock möjligt att avgränsa tack vare att ett relativt lågt antal folksjukdomar står för merparten av den samlade sjukdomsördan i befolkningen. Enligt skattningar för år 2013 räcker det med femton sjukdomar och skador för att förklara mer än halva den svenska sjukdomsördan (ischemisk hjärtsjukdom, ländryggsmärta, KOL, fallolyckor, depression, Alzheimer, lungcancer, ischemisk stroke, nacksmärta, hörselnedsättning, kolorektalcancer, självskaador inklusive självmord, diabetes, ångest och migrän) enligt det globala sjukdomsördeprojektet, GBD. Med ytterligare tjugofem problem förklaras tre fjärdedelar av örden.

Även när det gäller forskningen behövs dock begränsningar. I PubMed, en av de databaser som indexerar forskning, indexerades år 2015 över 1,2 miljoner studier; det motsvarar över 3 000 nya forskningsartiklar om dagen, 140 i timmen eller drygt två i minuten, och takten har bara ökat över tid. Mönstret gäller också för folksjukdomarna. År 2015 indexerades dagligen 50 artiklar om stroke i PubMed. En strokeexpert som läste med en genomsnittlig hastighet om 250 ord i minuten hade precis kunnat hinna med dagens skörd om studierna var på 2 500 ord, hen jobbade åtta timmar om dagen, sju dagar i veckan och aldrig gjorde något annat på sin arbetstid.

Den klassiska ansatsen för att hantera en omfattande litteratur och samtidigt generera tillförlitliga evidensunderlag är den systematiska översikten. I den genomsöks vetenskapliga databaser och litteratur systematiskt för att identifiera alla studier på ett område som håller tillräckligt hög kvalitet för att kunna bidra till den samlade förståelsen av fenomenet i fråga (1, 2).

Men även systematiska sammanställningar tar tid. En välgjord systematisk sammanställning av en forskningsfråga tar uppskattningsvis ett halvår på heltid för en erfaren kvalificerad person. Eftersom det för respektive folksjukdom finns ett stort antal studerade orsaker kan ingen aktör med ansvar för hela folkhälsoområdet använda denna ansats rakt av. Med blygsamma 30 studerade orsaker per sjukdomstillstånd skulle enbart de 15 första sjukdomarna ta uppskattningsvis 225 helårsarbeten i anspråk (0,5 arbetsår*30 orsaker*15 sjukdomar) eller 75 år för tre heltidsanställda disputerade handläggare på enheten för kartläggning och analys på CES.

För att CES inom givna ramar ska kunna göra anspråk på att generera evidensbaserade underlag, begränsas därför arbetet med kartläggning och analys av orsaker till folksjukdomar istället till systematisk sammanställning av redan gjorda systematiska sammanställningar. Detta innebär att sammanställningarna endast kan göra anspråk på att vara heltäckande kring forskningsfrågor där det har publicerats åtminstone en systematisk sammanställning. Å andra sidan finns det på detta sätt en praktisk möjlighet

att bistå folkhälsoarbetare med övergripande evidensbaserade underlag som samlar några av de bästa tänkbara tillgängliga källorna och där tillvägagångssättet för att identifiera dessa källor är strukturerat och transparent. I ett första steg sammanställs orsakerna till stroke, hjärtinfarkt, lungcancer, KOL, diabetes och demens.

En utgångspunkt för sammanställningarna är att det i allmänhet är bättre att begränsa litteratursökningar på studiedesign (vilket i det här sammanhanget innebär redan utförda systematiska sammanställningar) än på exponeringar (exempelvis rökning, blodtryck, arbetsmarknadsstatus). Med en begränsning till en viss studiedesign minimeras nämligen risken att vissa exponeringar förbises.

En annan viktig utgångspunkt är att starkare statistiska samband mellan exponering och utfall innebär att det är mer sannolikt att sambandet verkligen speglar ett kausalt förhållande mellan exponering och utfall (dvs att exponeringen är en verklig orsak till utfallet ifråga) eftersom starkare inverkan från okända systematiska felkällor krävs för att sambandet ska visa sig vara falskt (3–5). Dessutom innebär starka (kausala) samband att exponeringen är viktigare för folkhälsan (dvs förklarar mer av utfallet totalt sett).

Syfte och mål

Det yttersta syftet med allt folkhälsoarbete är att förebygga sjukdom, förlänga liv och främja hälsa. Det övergripande målet med sammanställningarna om orsaker till folksjukdomar är att underlätta primärpreventivt arbete genom att bistå folkhälsans aktörer med ett underlag som innehåller kunskaper om de viktigaste (dvs vanligaste och/eller mest potenta) orsakerna till de sjukdomstillstånd som står för de största bidragen till den samlade sjukdomsörden.

Grundläggande kunskap om de viktigaste folksjukdomarna tillhör folkhälsoarbetarens allmänbildning. Sammanställningarna kan, tillsammans med kartläggning av sjukdomarnas förekomst och fördelning, betraktas som det första steget i ett strategiskt folkhälsoarbete som därutöver handlar om att identifiera verksamma interventioner, glapp mellan kunskap och praktik respektive att underlätta implementering av verksamma underutnyttjade interventioner. Målgruppen här är främst praktiker på folkhälsoområdet.

Därtill är texterna avsedda att vara motvikt mot påståenden i exempelvis media som saknar vetenskaplig grund (bred målgrupp). De kan också bidra till att kunskapsluckor på sikt täpps till (målgrupp är främst forskare och forskningsfinansiärer) respektive att nya förebyggande insatser utvecklas och studeras (målgrupp är praktiker, forskare och forskningsfinansiärer).

Möjligheterna att uppnå målen ökar om budskapet nås av aktörer med förmåga att i sin tur sprida information, formell eller informell auktoritet, makt över ekonomiska prioriteringar och/eller inflytande över hur samhällets verksamheter organiseras (6).

Metod

Sökningarna begränsas till PubMed och inriktas mot systematiska sammanställningar och metaanalyser som har ett betydande fokus på folksjukdomen i fråga genom att kräva att sjukdomen finns i titeln (ex stroke [ti]) samt ingår i PubMeds eget så kallade "subset" för systematiska sammanställningar (systematic [sb]). Vid behov kan sökningen utökas till att också omfatta litteratur med sjukdomen i abstract. Sökningarna genomförs direkt i programmet EndNote och resultatet sparas som ett bibliotek, sorterat efter publikationsår.

Inklusionskriterier och PICOS

Sammanställningarna inkluderar studier som bidrar till att svara på frågan: Vilka bestämningsfaktorer (inklusive tidigare sjukdom) finns för att få sjukdomen (för första gången)?

Sammanställningarna begränsas till studier av människor med kontroll- eller jämförelsegrupper från befolkningen. Sammanställningarnas PICOS (patient/problem/population, interventions, comparison/control/comparators, outcomes, study design) är därför som följer:

P – befolkningen

I – de som är exponerade för bestämningsfaktorn ifråga

C – de som inte är exponerade för bestämningsfaktorn ifråga men i övrigt tillhör befolkningen (dvs icke-kliniska urval)

O – sjukdomen

S – systematiska översikter och metaanalyser av experimentella studier eller observationsstudier

Systematiska översiktens evidensvärde

Utöver förekomst bestäms en bestämningsfaktors förklaringsvärde av styrkan på sambandet mellan faktorn och utfallet i fråga, eftersom ett starkare samband innebär att faktorn förklarar mer av utfallet på befolkningsnivå. På ett område där det saknas experimentell litteratur är styrkan på sambanden dessutom av stor betydelse för sannolikheten att sambandet är ett verkligt kausalsamband, det vill säga att det inte förklaras av systematiska felkällor ("bias" i vid bemärkelse) (3), okända (eller dåligt mätta) tredje variabler, så kallade "confounders", eller av ett okänt (eller dåligt mätt) omvänt samband mellan ohälsa och det man betraktar som en orsak.

En föreslagen tumregel är av dessa två anledningar att betrakta statistiska risksamband (exempelvis den relativa risken (RR), oddskvoten (OR) eller hazardkvoten (HR)) i observationsdata under 2,0 som praktiskt oanvändbara, samband mellan 2,0 och 4,0 som svaga till måttliga, och samband över 4,0 som starka (7). Den lägre gränsen (2,0) motsvarar också gränsen för när en majoritet av de exponerade har drabbats av utfallet just på grund av exponeringen; det vill säga en relativ risk under två innebär att en majoritet även av de mest exponerade har drabbats av utfallet av andra anledningar än exponeringen ifråga.

Tumregeln är mycket grov och tar inte hänsyn till att de forskare som rapporterade sambandet ibland skulle kunna ha valt mindre och mer extrema jämförelsegrupper och därigenom fått starkare punktestimat. Dessutom kan svaga (kausala) samband vara av stor betydelse för folkhälsan om en stor andel av populationen är exponerad, det vill säga om den etiologiska fraktionen trots det svaga sambandet är hög. Etiologisk fraktion förutsätter dock just etiologi, det vill säga kausalitet, och storleken på grupperna ändrar inte det faktum att starka samband är mycket okänsligare för systematiska felkällor än svaga samband. I våra sammanställningar av sammanställningar används typologin som beskrivs i Tabell 1.

Tabell 1. Typologi för beskrivning av resultat från studier med olika utformning respektive samband med olika styrkor.

Statistiskt risksamband i jämförelse mellan de två mest extrema grupperna i studien	Systematisk översikt av randomiserade kontrollerade studier med homogena resultat och låg risk för systematiska felkällor	Resultat från systematisk översikt där minst fem observationsstudier identifierats och inkluderats	Resultat från enstaka (<5) studier
OR/RR/HR > 4 ES > 0,766 ^{a)}	"Mycket gott vetenskapligt stöd" eller motsvarande ^{b)}	"Mycket tydligt samband"	"Mycket tydliga samband i enstaka observationsstudier"
2 < RR/OR/HR < 4 0,383 < ES < 0,766 ^{a)}	"Mycket gott vetenskapligt stöd" eller motsvarande ^{b)}	"Tydligt samband"	"Tydliga samband i enstaka observationsstudier"
1,3 < RR/OR/HR < 2 0,145 < ES < 0,383 ^{a)}	"Mycket gott vetenskapligt stöd" eller motsvarande ^{b)}	"Svagt/visst samband"	Rapporteras inte om inte synnerligen goda skäl finns (och då som "visst samband i enstaka studier")
1 < RR/OR/HR < 1,3 ES < 0,145 ^{a)}	"Mycket gott vetenskapligt stöd" eller motsvarande ^{b)}	"Mycket svagt samband"	Rapporteras inte

^{a)} ES = Effect size. ^{b)} När problem finns med den experimentella litteraturen kan istället beskrivningen "visst vetenskapligt stöd" användas följt av en beskrivning av problemen.

Kodningar och prioriteringar

I ett första steg kodas artiklarna med hjälp av titlar och abstract. De nyaste artiklarna behandlas först så att sammanställningen när som helst kan avbrytas och slutföras om den börjar dra ut på tiden. I ett och samma steg avgörs om studien uppfyller kravet på kontroll- eller jämförelsegrupper från befolkningen (dvs inte är helt baserad på kliniska urval) och behandlar sjukdomen ifråga som ett utfall (dvs konsekvens av en bestämningsfaktor).

De studier som ska inkluderas och behandlar sjukdomen som ett utfall, det vill säga de som rör bestämningsfaktorer, markeras med "i" för "inkluderas". Uppfyller den inte kraven markeras den med "e" för "exkluderas". Om det är osäkert vad artikeln innehåller markeras detta med "o".

Orsakerna till att en studie markeras med "e" kan vara flera (ingen jämförelsegrupp fanns, jämförelsegrupperna var kliniska, sjukdomen var inte studerad som en exponering, studien var baserad på djur etc). Motivet för att inte förfinas sorteringen av dessa exkluderade studier i detta skede är ekonomiskt. Med "e" som markering kan sorteringen göras i efterhand, om anledning finns, och då förslagsvis i förhållande till PICOS (till exempel exkluderad-fel design; "e-d"). Artiklar i gruppen "e" som rör prevalenser kan dock markeras med "p" (dvs "e-p") redan i det första skedet och de studier som innehåller kontroll- eller jämförelsegrupper från befolkningen men behandlar sjukdomen som en exponering i förhållande till en viss konsekvens kan markeras med "k" (dvs "e-k"). Övriga som bedöms som intressanta kan markeras med "ö" (dvs "e-ö").

Alla markeringar görs i fältet "Label" eftersom det fältet lätt kan markeras vid läsning av abstract i EndNote:s presentation av respektive referens och går att visa som kolumn i programmets översikt.

De artiklar som inkluderas kodas även utifrån styrkan på sambandet eller, när det handlar om experiment, efter design "exp" (dvs "i-exp"). De allra flesta artiklar är dock sammanställningar av observationsstudier, och då är styrkan på sambandet viktig. Markeringen "i" i fältet "Label", kompletteras med markeringen "<1,3", "<2", ">2" respektive ">4", se vidare nedan. Noteringen gäller det estimat som rör jämförelsen mellan de mest extrema grupperna i studien. Om estimatet som rapporteras enbart gäller en inkrementell ökning, det vill säga avser spegla ett linjärt dos-respons samband (ex RR=1,11 för varje daglig måltid med rött kött), genomförs en beräkning av vilken dos (ex 3 måltider med rött kött per dag) som krävs för att estimatet ska komma över respektive gräns (ex $1.11^3 > 1.3$) och en bedömning om denna dos är vanligt förekommande. Om estimat saknas i abstract markeras detta med "=?".

Litteratursammanställningen

Litteratursammanställningen (artiklarna läses) börjar med sammanställningar av experiment följt av sammanställningar av observationsstudier där styrkan på sambandet framgår av abstract. Därefter följer, om tid finns, systematiska sammanställningar som inte rapporterar sambandets styrka i abstract och studier där det är oklart utifrån titel och abstract om studien uppfyller inklusionskriterierna (exempelvis för att studien inte är på engelska, svenska, norska eller danska).

Prioriteringen bygger på antagandet att forskare som genomfört sammanställningar med tydliga relevanta resultat även brukar rapportera detta tydligt i sammanfattningen. Motivet för prioriteringen är även här att sammanställningen ska kunna avbrytas och slutföras i förtid, och ändå bestå av en genomgång som har inkluderat de viktigaste studierna på området.

Litteratur som kan exkluderas från litteratursammanställningen

Sammanställningar som både är mindre omfattande och äldre på ett redan behandlat tema (ex en enskild genetisk markör som är behandlad tillsammans med andra markörer i nyare sammanställningar) kan exkluderas, särskilt på fält där kunskapen utvecklas snabbt (ex just genetiska studier).

Litteratur som kan inkluderas i litteratursammanställningen

I följande fall kan litteratur inkluderas, utan att vi gör anspråk på att vara heltäckande för denna typ av artiklar:

- 1) Studien är i gränslandet när det gäller kravet på kontroll- eller jämförelsegrupper från friska normalpopulationer (ett krav som i sin tur baseras på att vi har ett primärpreventivt fokus). Det gäller exempelvis studier när avgränsningen mellan sjuk och frisk är svår eller godtycklig (som vid högt blodtryck) eller när avsikten med studien varit rent preventiv och forskarna själva inte ansett att den aktuella tidigare sjukligheten ska vara av betydelse för det samband man vill studera (ex i vissa studier av effekten av vitamintillskott).
- 2) Ingen frisk jämförelsegrupp har ingått i studien men sambandet med utfallet är så starkt att sådana jämförelser med största sannolikhet hade genererat tydliga eller mycket tydliga statistiska risksamband.
- 3) Underlaget för ett svagt samband mellan exponeringen och utfallet består av enstaka (<5) studier, men det finns synnerligen goda skäl att redovisa det (se tabell 1).
- 4) Artiklar identifierade på andra sätt än genom sökningen, exempelvis tack vare genomgång av referenslistor.

Litteratur som ingår i sammanställningens referenslista men inte förekommer i det bibliotek som sökningen resulterade i, det vill säga inkluderats enligt punkt 4 ovan, saknar asterisk (*).

Presentation av litteratursammanställningen

Utgångspunkten för presentationen av respektive litteratursammanställning är:

- 1) faktorer för vilka det finns mycket gott vetenskapligt stöd samt andra faktorer studerade i experiment
- 2) faktorer som har stöd från observationsstudier med mycket tydliga samband ($OR/RR/HR > 4$),
- 3) faktorer som har stöd från observationsstudier med tydliga samband ($2 < RR/OR/HR < 4$),
- 4) faktorer som uppvisat tydliga eller mycket tydliga samband med utfallet ($OR/RR/HR > 2$) i enstaka observationsstudier, eller studerats i enstaka experiment,
- 5) faktorer som studerats i observationsstudier med svaga samband med utfallet ($1,3 < RR/OR/HR < 2$) men där exponeringarna är vanliga (etiologisk fraktion > 5 procent),
- 6) faktorer som studerats i observationsstudier med genomgående mycket svaga samband med utfallet ($OR/RR/HR < 1,3$) och/eller ovanliga faktorer som uppvisat svaga samband med utfallet (etiologisk fraktion < 5 procent).

Redovisning av etiologiska fraktioner är önskvärda för avsnitt 1–3 och om referens saknas kan egna överslagsberäkningar presenteras. För att kunna avgöra om en exponering som har ett svagt samband med utfallet ($1,3 < RR/OR/HR < 2$) ska redovisas under avsnitt 5 eller 6 måste överslagsmässiga beräkningar av etiologisk fraktion genomföras.

Avsteg från ordningen 1–5 ovan kan göras om det underlättar läsbarheten (vitamintillskott som enbart studerats i observationsstudier redovisade i anslutning till vitamintillskott studerade i experiment, sjukdomar och biomarkörer redovisade samlat etc).

I ett sammanfattande stycke "Orsaker med särskild betydelse för förebyggande arbete" sammanfattas de viktigaste resultaten. Sammanfattningen följer ordningen 1–5 ovan, men i allmänhet utan läkemedelsbiverkningar (värdet av ett visst läkemedel kräver samlad analys av alla effekter) eller tidigare sjukdomar (behandlas istället i litteratursammanställningen för respektive sjukdom) respektive faktorer som av andra anledningar ligger långt från interventioner (ex ålder, gener). Genomgångarna inleds med en kort beskrivning av sjukdomen samt dess bidrag till sjukdomsördan.

Kommentar

Ansatsen avgränsas till de viktigaste folksjukdomarna, en enskild databas (PubMed), till systematiska sammanställningar samt till artiklar med den aktuella folksjukdomen i titeln. Därtill prioriteras ny litteratur framför äldre, tydligt redovisade resultat framför otydliga och starka samband framför svaga. Alla dessa avgränsningar innebär svagheter. Dessa svagheter ska dock vägas mot CES uppdrag att bistå med evidensbaserade underlag om folksjukdomar, begränsade resurser och en exponentiellt växande mängd vetenskaplig litteratur på olika områden.

Tack

Värdefulla synpunkter på en tidigare version av texten har lämnats av Anna Sidorchuk.

Referenser

1. Higgins J, Green S, redaktörer. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [uppdaterad mars 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011. Tillgänglig på www.cochrane-handbook.org.
2. Petticrew M, Roberts H. *Systematic reviews in the social sciences: a practical guide*. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing; 2006.
3. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005;2(8):e124.
4. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol*. 1991;133(7):635–48.
5. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295–300.
6. Lager A, Boldemann C, Backhans M. Att vara länken mellan forskning och praktik: Övergripande målgrupper och konsekvenser för målgruppsanpassning av kunskapsunderlag[manuskript].
7. Ferguson CJ. An Effect Size Primer: A Guide for Clinicians and Reserachers. *Prof Psychol Res Pr*. 2009;40(5):532–8.

ISBN 978-91-87691-37-9



**Centrum för epidemiologi
och samhällsmedicin**

STOCKHOLMS LÄNS LANDSTING