

## **Granskningsutlåtande från Uwe Ewald**

Nedan publiceras granskningsutlåtande från Uwe Ewald (en av de experter som granskade en preliminär version av rapporten ”Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP”) samt Lars Wallins och Mats Erikssons kommentarer till detta.

För att ge en bild av i vilket led i utvärderingsprocessen som granskningen genomförs, redovisas denna här i korthet:

- Experter inom respektive ämnesområde utses.
- Utvärderingens uppläggning diskuteras med och godkänns av Alerträdet.
- En systematisk litteraturgenomgång görs och resultatet av denna diskuteras i Alerträdet, ofta i flera omgångar.
- En preliminär version av den slutliga rapporten granskas av ytterligare experter.
- Alerträdet tar ställning till hur granskarnas synpunkter ska beaktas.
- Synpunkter från granskare och Alerträdet inarbetas i manus.
- SBU:s styrelses arbetsutskott godkänner slutligen rapporten för publicering.

## **Kommentarer till SBU's rapport: Individanpassad vård av prematura barn – NIDCAP®**

Författarna Lars Wallin och Mats Eriksson har gjort en mycket ambitiös kunskaps-sammanställning av 11 artiklar, som grundar sig på 6 randomiserade kontrollerade studier (RCT), omfattande totalt 256 barn. Författarna har bedömt att studierna har ett medelhögt bevisvärde och konkluderar att det föreligger ett begränsat vetenskapligt stöd för att NIDCAP® metoden påverkar underburna barns kognitiva och motoriska utveckling (Evidensstyrka 3).

Deras slutsats grundades på att det i samtliga studier för de utfallsvariabler som utföll signifikanta, så var resultaten bättre i NIDCAP®- jmf med kontrollgruppen. Att inget signifikant fynd gick i motsatt riktning bedömdes stärka slutsatsen, liksom att flera publikationer påvisade likartade signifikanta effekter. Signifikanta utfall kombinerat med många studier med litet urval skulle också tala till NIDCAP® metodens fördel.

Man konkluderar således att NIDCAP® (”relativt entydigt”) kan förbättra barnets kognitiva och psykomotoriska utveckling. Dessutom anges fynden av ett reducerat behov av andningsstöd som lovande.

De viktigaste reservationer som anges är att studierna är baserade på små urval och att många variabler testats (>100).

**Jag finner att författarna i sin kunskapssammanställning ger en mycket mer positiv slutsats än tidigare sammanställningar som följt Cochrane metodologi (Cochrane 2003. Symington A, Pinelli J; J Pediatr 2002. Jacobs SE, Sokol J Ohlsson A).**

Dessa författare bedömde istället att studierna var av ”poor quality” med bl.a. följande brister:

*Small sample size. Consent after random assignment. Did not report outcome according to intention to treat. Blinding of care givers not made. Contamination of care. Ascertainment bias (outcomes collected retrospectively and by unblinded assessor). Stop of trial before sample size was reached. Selection bias - allocation, failure to report exclusions or death. NIDCAP® assigned infants tended to be heavier and more mature – in between study heterogeneity. Some important outcomes were present already at start of intervention.*

I motsats till den nu aktuella SBU rapporten konkluderas istället:  
*There is no published evidence of the effects of NIDCAP® on school age neurodevelopment effects. There is no available evidence from high-quality RCT's on the effect of NIDCAP® on short-term neurodevelopmental outcomes. NIDCAP® may have some early but unsustained effects. The use of neurodevelopmental outcome measures NAPI, PrechtI, PSI and/or APIB as measures of neurodevelopmental maturation have not been validated. No conclusions can be drawn from the research performed because of methodological flaws.*

### **Min bedömning av de refererade studierna är:**

Studierna uppfyller vare sig Jadet's eller Cochranes kvalitetskriterier för RCT ej heller redovisas studierna enl. CONSORT.

Studiernas oberoende kan ifrågasättas och intressekonflikt genom kommersiell bindning till varumärket NIDCAP® kan föreligga. Fyra av de sex studierna har genomförts av

H. Als i Boston. De två övriga har genomförts i Stanford resp. Stockholm av nära medarbetare till Als, den senare är f.ö. chef för det svenska NIDCAP<sup>®</sup> centrat.

Redovisning av en *à priori* hypotes och studiernas primära resp. sekundära utfallsvariabler är mycket bristfälliga och "power" beräkning saknas oftast.

Fem av de sex studierna har ett urval till randomisering som är mindre än 35 barn. Urvalens representativitet kan ifrågasättas eftersom färre än 50% av tillgängliga barn rekryterats (uppskattningar baserade på vårdavdelningarnas patientunderlag kanske t.o.m. <10%). Randomisering är ofta bristfällig och inte alltid blind.

Bortfallet är högt och överskrider i flera studier 50%.

Studierna uppvisar mycket inhomogena patientpopulation t.ex. vad gäller gestationsålder vid födsel och därmed mycket olika risk för utfallsvariablerna.

Exponering för interventionen är ej enhetlig och utfallsmåtten mäts med varierande metoder.

Resultatanalyserna kan ifrågasättas metodologiskt och görs t.ex ej enl. "intention to treat".

### **Mitt förslag till förbättring av SBU`s kunskapssammanställning är:**

Där risk för systematiska feltolkningar föreligger bör tolkningen av resultaten nyanseras.

Studiernas design och metodologiska genomförande bör diskuteras mer ingående och dess konsekvenser för resultatanalysen beaktas.

Utfallsmåtten för barns kognitiva och psykomotoriska utveckling bör beskrivas vad gäller validitet. Prognostiserar t.ex. NAPI, Prechtel och/eller APIB vid någon veckas ålder (efter en enda NIDCAP<sup>®</sup> observation?) senare utfall?

I tolkning av resultat bör man separera mellan kortsiktiga övergående och sena utfallsmått.

Den ekonomiska analysen baseras på en mycket grov skattning och saknar egentligt underlag för kostnads- och än mindre kostnads-effekt analys och borde därför utgå.

Eftersom NIDCAP<sup>®</sup> trots avsaknad av strikt vetenskaplig evidens fått en omfattande spridning i svensk sjukvård, krävs av SBU en betydligt mer nyanserad skrivning av de resultat som framkommit ur detta kunskapsunderlag.

Slutligen är det min uppfattning att det vore bättre att vänta med SBU`s rapport till dess Edmonton resp. Leydenstudierna publicerats. Båda dessa studier avslutades för några år sedan, abstract finns publicerade och borde med storleken på sina urval kunna ge ett betydligt säkrare kunskapsunderlag än de nu redovisade mycket små och bristfälliga studierna.

Uppsala 2006-02-19

Uwe Ewald  
Professor, överläkare  
Verksamhetschef neonatologi, Akademiska barnsjukhuset  
751 85 Uppsala

## Svar på Uwe Ewalds kommentarer angående SBU:s rapport ”Individanpassad vård av prematura barn – NIDCAP”

1.

Uwe Ewald säger inledningsvis att vi ”relativt entydigt” konkluderar att NIDCAP kan förbättra barnets kognitiva och psykomotoriska utveckling. Även om Uwe Ewald använder citationstecknen är det ingen formulering som återfinns i texten och vi känner inte igen oss i den. Vi tycker att vi har varit tydliga i att beskriva de ingående studiernas begränsningar (se nedan) och att vi inte dragit mer långtgående slutsatser än vad SBU:s granskningsmodell ger utrymme för. Möjligen syftar Uwe Ewald på meningen under ”Patientnytta” i sammanfattningen (som är formulerad av SBU) där det står ”Speciellt synes NIDCAP förbättra barnets kognitiva och psykomotoriska utveckling.”. För att undvika missförstånd skulle den kunna ändras till ”Dessa förbättringar återfinns framför allt inom kognitiv och psykomotorisk utveckling.”

2.

Uwe Ewald ”finner” att vi drar ”en mycket mer positiv slutsats” än tidigare granskningar som följt Cochrane-metodologi. Vi tycker inte att vi gör det. Vi framhåller att det finns positiva resultat, inom framför allt kognitiv och psykomotorisk utveckling. Det är ett tydligt fynd, och en tydlig avgränsning. Rapporten konstaterar vidare att bevisvärdet av dessa fynd är begränsat – vilket är den näst lägsta graderingen enligt SBU:s system. Vi uppmärksammar bevisvärderingen speciellt i sammanfattningen genom att skriva *Man måste dock ha i åtanke att ur metodologisk synvinkel är evidensstyrkan begränsad då det oftast rör sig om små studier och att man i några studier har utvärderat ett mycket stort antal variabler.* Att gå längre vore att påstå att det inte finns något bevisvärde, vilket vore en ganska märklig bedömning av de studier som finns. Cochranebedömarna konstaterar, precis som vi, att inkluderade studier har metodologiska svagheter men säger ändå sammanfattningsvis ”The most consistent clinical benefits were demonstrated in the individualized developmental care trials. There is some evidence of the effect of NIDCAP on decreasing respiratory support, and decreasing length and cost of hospital stay.”.

Det är också värt att observera att de två senaste studierna från Heidelise Als grupp i Boston inte ingår i vare sig Symingtons Cochranereview som senast uppdaterades 2003 eller i Jacobs genomgång som publicerades 2002.

De brister som Uwe Ewald citerar vad gäller studiekvalitet har också vi iakttagit i vår granskning, de finns redovisade i våra granskningsprotokoll, och medfört att granskningen totalt sett landat på begränsat bevisvärde. Vi har tillämpat SBU:s modell för kvalitetsgranskning så strikt som möjligt. Vi har av förklarliga skäl inte använt Cochrane eller någon annan modell. Det bör för övrigt påpekas att det finns cirka 30 olika modeller för att granska RCTs. Det finns ingen evidens eller konsensus att någon specifik modell skulle ge en mer valid bedömning.

3.

Uwe Ewald påpekar att det kan finnas en intressekonflikt genom att de redovisade studierna genomförts av metodens upphovsman eller medarbetare till henne. Enligt vår uppfattning är det inom vetenskapen vanligt – och hedervärt – att den som tagit fram en metod också

genomför vetenskapliga studier för att utvärdera dess verkan och effektivitet. Viktigt är förstås en noggrann redovisning av dessa studier för att kunna bedöma trovärdigheten.

Beträffande kommersialiseringen och kopplingen till NIDCAP som ett varumärke instämmer vi att det kan föreligga en risk och vi tror att vi kan komplettera rapporten med någon mening om det.

4.

Uwe Ewald redovisar därefter ett antal invändningar vad gäller studiekvalitet hos ingående studier. I de allra flesta av dessa invändningar instämmer vi. Primär utfallsvariabel saknas oftast. Powerberäkning återfinns däremot i merparten av studierna, dock är det svårt att förstå sig på dem. Patientunderlaget är genomgående litet, och i flera studier är det en anmärkningsvärt liten andel av tillgängliga patienter som ingår i studien (vilket av författarna förklaras bero på andra studier, att föräldrar tackar nej till deltagande, etc).

Randomiseringsförfarandet är diskuterat i vissa studier (spec KS-studien, men om det var direkt felaktigt är dock tveksamt). En intervention som NIDCAP kan svårligen göras blint, det är trots allt inte ett läkemedel som kan maskeras som placebo. Däremot görs utvärderingarna av resultat blint i de flesta studier. Ett par studier har högt bortfall, men den frågan är också kopplad till randomiseringsförfarandet. De flesta studier är utförda på barn <1 250 gram i födelsevikt, endast Buhlers studie skiljer sig genom att vara utförd på måttligt underburna barn. Uwe Ewald skriver vidare att exponeringen för interventionen inte är enhetlig, vilket till viss del stämmer, men klart ”är att enbart barnen i interventionsgruppen exponeras för beteendeobservationer och därpå upprättade vårdplaner”. Slutligen anför Uwe Ewald att studiernas resultatanalyser kan ifrågasättas. Vi har också konstaterat en del problem, dock synes de flesta studier ha tillämpat ”intention to treat” i sina analyser.

5.

Under rubriken förslag till förbättringar inleder Uwe Ewald med att tala om risken för systematiska feltolkningar. Som vi förstår det avser han våra bedömningar av bevisvärde och rapportering av resultat. Det är möjligt att vi gör felbedömningar men det handlar knappast om systematiska sådana. Vi är beredda att utöka diskussionen om design och metod i de ingående studierna och vilken betydelse det har för tolkningen, något som rapporten sannolikt skulle vinna på.

Beträffande de utfallsmått Uwe Ewald räknar upp så används inte NAPI i någon av de ingående artiklarna. De flesta inkluderade studierna har valt att använda sig av Prechtl- eller APIB-bedömning under neonatalperioden. Båda metoderna har god interbedömar- och innehållsvaliditet. Petra Huppi har visat att den strukturella och funktionella hjärnutvecklingen korrelerar väl med APIB (Pediatr Res 1996;39:895-901) och Yolanda Maas konstaterar att ”the Prechtl test... is the best positive predictor of normal neurological outcome ... at 2 years corrected age” (J Pediatr 2000;137:100-6). Vi vill dock poängtera att oavsett koppling till senare utfall finns en direkt vinst. Högre poäng i bedömningarna indikerar ett barn som kan interagera bättre med föräldrarna vilket förbättrar möjligheten till anknytning.

6.

Uwe Ewalds förslag om att den ekonomiska analysen ska utgå vill vi gärna bolla tillbaka till SBU. Vi har inte hälsoekonomisk kompetens och håller med om att detta avsnitt är lite tunt.

7.

Uwe Ewald sammanfattar med att det saknas strikt vetenskaplig evidens för NIDCAP och att SBU måste ge en mer nyanserad bild. Vi har svårt att se frågan om evidens som en "allt eller intet"-fråga, vilket Uwe Ewald verkar göra. Kontentan av Uwe Ewalds resonemang är inte att ge en nyanserad bild av evidensen för NIDCAP, det tycker vi nämligen att vi gör, det är snarare att skriva att det inte finns någon evidens för NIDCAP. Vi anser att det finns evidens för NIDCAP, men den är i högsta grad bristfällig, därav bevisnivån. Bevisnivån kan understrykas bättre i rapporten genom att kvalitetsvärderingen redovisas och diskuteras mer utförligt. Om denna evidensnivå är tillräcklig för att metoden bör tillämpas kliniskt är ytterst en fråga för beslutsfattare i vården att avgöra.

8.

Vi har kontaktat forskargrupperna i Edmonton och Leyden, men ännu inte fått något svar. Datainsamlingen i Leydenstudien beräknas pågå till mars 2006, vilket indikerar att det dröjer ett tag innan någon publikation kommer från den studien. Vårt förslag är att rapporten publiceras efter att våra förslag till ändringar förts in och att en uppdatering görs när de nämnda studierna publiceras.

Falun och Örebro, 23 mars 2006

Lars Wallin  
med dr, leg sjuksköterska  
vårdforskare vid enheten för Clinical  
Research Utilization  
Karolinska Universitetssjukhuset

Mats Eriksson  
med dr, leg sjuksköterska  
forskningshandläggare  
Kansliet för forskning och utbildning  
Örebro läns landsting