

## Forskningstræningskursus

Hold 12 - 13

Titel: Effekten af D-vitaminberigede fødevarer på S-25-hydroxyvitamin D

Udarbejdet af

Christina Bonefeld, Mathias Gräsbeck, Anne-Dorthe Pihlkjær, Marie Werngreen.  
Vinter 2010/11

Afleveringsdag 11. feb 2011

Vejleder: Lina Felde

## Indhold

Abstract.....	3
Baggrund.....	4
Formål.....	5
Metodebeskrivelse.....	5
Resultater.....	6
Diskussion.....	8
Metodediskussion.....	11
Konklusion.....	12
Perspektivering.....	12
Referencer.....	13

## ABSTRACT

**Baggrund:** I Danmark er D-vitamins betydning for sundhed generelt kommet i fokus i de seneste år. Med baggrund i manglende solexposition og begrænset indtag af fede fisk er prævalensen af D-vitamininsufficiens høj på nordlige breddegrader. I en del lande har man valgt at berige fødevarer med D-vitamin for at imødegå de sundhedsmæssige konsekvenser af D-vitaminmangel/insufficiens. Dette har man i Danmark undladt.

**Formål:** Vi satte os for at finde ud af, hvorvidt man vha berigelse af fødevarer med D-vitamin kan opnå et S-25(OH)D, som svarer til Sundhedsstyrelsens anbefalinger (>50 nmol/L).

**Metode:** Vi gennemførte et litteraturstudie, hvor vi på PubMed søgte efter studier, som undersøgte effekten af fødevareberigelse med D-vitamin på S-25(OH)D.

**Resultater:** Vi fandt 6 studier, heraf 3 kohortestudier, 1 tværsnitsstudie og to randomiserede dobbeltblindede studier. To af disse undersøgte højdosisberigelse (>100 mikrogram/dag). De andre 4 undersøgte lavdosisberigelse (< 7 mikrogram/dag). Studierne var alle meget små (max n=172 og min n=45) af forskelligt design og meget vekslende kvalitet. Derfor var de svære at holde op imod hinanden og det var svært at drage stålfaste konklusioner. Desuden løb de alle over kort tid (8 uger -2 år), hvorfor man ikke kan konkludere noget vedr. langtidskonsekvenserne af en sådan berigelse.

**Konklusion:** Udfra vores studie kan vi ikke konkludere, at fødevareberigelse med D-vitamin kan medføre et S-25(OH) D niveau, som svarer til Sundhedsstyrelsens anbefalinger. Alle de 6 studier viste en effekt på S-25(OH)D, enten i form af en stigning, i form af et mindre udtalt årstidsbetinget fald end i kontrolgruppen eller i form af mindre antal probanter med hypovitaminose (< 20 nmol/L). Effekten var dosisafhængig. Udfra de 6 artikler kan man ikke generalisere resultaterne til den danske befolkning.

## BAGGRUND

I de seneste år er D-vitamins betydning for helbredet kommet på dagsordenen i såvel Danmark som i andre lande. Dette gælder både i sundhedsvæsenet og i befolkningen generelt, hvilket kommer til udtryk ved et stort antal artikler og diskussioner om emnet i både lægefaglige tidsskrifter, dagspressen og øvrige medier.

I almen praksis måles s-25-hydroxy-D-vitaminsniveau (i det følgende benævnt S-25(OH)D) hyppigere. I følge Sundhedsstyrelsen [1] er der sket en 10-dobling i antallet af analyser i de sidste 5 år, og de årlige udgifter til analyser for D-vitaminmangel beløber sig til næste 100 millioner kroner. Overlæge Christina Brot, formand for Sundhedsstyrelsens arbejdsgruppe vedrørende D-vitamin, mener at en udgift i denne størrelsesorden slet ikke står mål med den sundhedsmæssige gevinst, og slår til lyd for, at man udelukkende måler S-25(OH)D, når patienter udviser klare symptomer på D-vitamin-mangel [2].

I region Syddanmark har man lavet regler for, hvornår man må måle S-25(OH)D, idet man også her mener, at der bestilles alt for mange prøver [Bilag 6].

D-vitamin dannes fra 7-dehydrocholesterol i menneskets hud, når den bestråles med UVB-lys hvorved der først dannes præ-vitamin-D<sub>3</sub>. Ved en varmeafhængig proces omdannes dette til D<sub>3</sub>-vitamin eller cholecalciferol, som hydroxyleres to gange for at danne 1,25-dihydroxy-cholecalciferol, som er den aktive form. Desuden optager mennesket D-vitamin fra fødekilder som fede fisk og æg [3,4,5,6].

Det har i adskillige år været velkendt, at D-vitaminmangel er årsag til rickets. Dette førte til at man i 1930'erne begyndte at berige mælk med D-vitamin, hvilket medførte at rickets for alle praktiske formål blev udryddet i USA og Europa. Efter 2. verdenskrig var mælk dyr. Mælkeforhandlere foretrak at forhandle mælk beriget med D-vitamin, da man mente, at denne havde længere holdbarhed. Desuden tilsatte forhandlerne selv ekstra D-vitamin, for at forlænge holdbarheden yderligere. I 1950'erne oplevede man i Storbritannien et udbrud af hypercalcæmi, hvilket man henførte til mælkeberigelsen med D-vitamin, og dette var årsagen til, at man på europæisk plan udstedte et forbud mod D-vitaminberigelse af fødevarer [3,5].

I mange år har man anbefalet brug af solcreme for at reducere omfanget af UVB-stråling. Dette mhp at nedsætte risikoen for udvikling af malignt melanom og andre former for hudkræft. I de senere år er anbefalingerne vedr dette intensiveret, således at man anbefales at holde sig væk fra solen i tiden fra kl. 12-15. [4,7,8]. Desuden har vi erfaret at ganske mange ansigtscremer indeholder solfaktor. I vor tid arbejder flere mennesker indendørs og syntetiserer derfor mindre D-vitamin i huden. Globaliseringen har medført et multietnisk samfund, hvor mennesker med pigmenteret hud har bosat sig i det solfattige nord- og mellemeuropa/amerika. Selv i et solrigt land som Grækenland har den ændrede adfærd spillet en rolle. Folk eksponeres således mindre for sollys, og i perioden fra 1970 til 2000 er der sket et fald i S-25(OH)D, således at 30 % af grækerne har et S-25(OH)D under 40 nmol/L[9].

Tidligere anbefalinger vedr. D-vitamin-indtag har stilet mod at forebygge rickets, osteomalaci og siden osteoporose. International forskning har vist, at der findes D-vitaminreceptorer i mange væv og der forskes i D-vitamins rolle for udvikling af andre sygdomme, som f.eks. kræft, sukkersyge, hjerte-karsygdomme, autoimmune sygdomme og psykiatriske sygdomme. Meget tyder på at D-vitaminmangel er associeret med en øget sygelighed [3,4,5,6].

I Danmark anbefaler man D-vitamin tilskud på 10 µg dgl til børn under 2 år, gravide, børn og voksne med mørk hud, eller som går tildækket om sommeren samt folk, som holder sig indendøre

eller undgår sollys. Til personer over 70 år, plejehjemsbeboere og personer med øget risiko for osteoporose tilrådes et dagligt tilskud af D-vitamin på 20 µg. Den øvre sikre grænse for dagligt indtag af D-vitamin er sat til 25 µg for børn under 11 år, 50 µg for børn over 11 år og voksne. Desuden defineres i Danmark et S-25(OH)D under 50 nmol/L som D-vitamininsufficiens og under 25 nmol/L som mangel [1,10].

Ved gennemgang af litteraturen vedrørende D-vitamin ses det, at man blandt internationale forskere i D-vitamin stort set samstemmende anser et S-25(OH)D under 75-80 nmol/L som insufficiens og niveauer under 50 nmol/L som mangel [3,4,5,11,12].

Uanset hvilke grænser man bruger, må man konstatere, at prævalensen af D-vitamin-insufficiens i befolkningen er høj, specielt om vinteren på nordlige breddegrader. Dette med baggrund i den manglende soleksposition og det begrænsede indtag af fede fisk [6,7].

For at imødegå D-vitaminmangel i befolkningen har man i nogle lande, heriblandt Australien, Canada og Finland, igen gjort det obligatorisk at berige mælkeprodukter og margarine med D-vitamin. I andre lande, bl.a. New-Zealand og USA har man tilladt en sådan berigelse, mens man i endnu andre lande som f.eks. Danmark har valgt at undlade berigelse [4].

I kraft af vort arbejde i almen praksis, hvor vi ganske hyppigt støder på et lavt S-25(OH)D niveau og på baggrund af sundhedsstyrelsens anbefalinger om, ikke at måle S-25(OH)D hos folk, men i stedet blot anbefale supplement, undres vi over, at man ikke politisk har besluttet sig for at berige fødevarer med D-vitamin, som man har gjort det i andre lande. Det ville være relevant og interessant at starte drøftelse mellem politikere og sundhedsfaglige personer om, hvorvidt det ville være hensigtsmæssigt med en fødevarerberigelse set udfra en sundhedsmæssig og en samfundsøkonomisk synsvinkel.

Derfor satte vi os for via et litteraturstudie at finde ud af, om man ved hjælp af fødevarerberigelse kan opnå et vitamin-D-niveau i blodet, som svarer til Sundhedsstyrelsens anbefalinger.

## FORMÅL

Kan man ved hjælp af fødevarerberigelse med D-vitamin opnå et S-25(OH)D, som svarer til sundhedsstyrelsens anbefalinger [1]?

## METODEBESKRIVELSE

For at kunne svare på ovenstående formål lavede vi et litteraturstudie vha. søgning på PubMed på kvantitative studier.

I første omgang søgte at undersøge fødevarerberigelse med D-vitamins effekt på mortaliteten, men fandt ud af, at der kun findes få artikler. Vi søgte også på D-vitamins effekt på sygdom generelt, hvilket gav for mange artikler, som desuden bredte sig ud over for mange forskellige sygdomme. Derfor valgte vi at fokusere på fødevarerberigelses effekt på S-25(OH)D.

Den 11.6.2010 søgte vi på PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/PubMed>) med søgetermerne: [d vitamin] AND [profylaxis OR profylactic] AND [enriched food OR fortified food]. Vi benyttede følgende limits: udgivet indenfor de sidste 10 år, samt sprog: engelsk, dansk, svensk, norsk og tysk.

Der fremkom 63 artikler, hvor vi gennemlæste abstracts, og artikler, som ikke kunne svare på vores spørgsmål, blev sorteret fra. De resterende 35 artikler blev bestilt og gennemlæst. Udfra referencelisterne fandt vi yderligere 3 artikler, som vi vurderede, var relevante. De blev bestilt og

læst. Efter en sidste sorteringsrunde resterede 6 artikler [Tabel 1], som vi vurderede kunne svare på vores spørgsmål. Disse blev gennemarbejdet og vurderet ved hjælp af checklister fra Sundhedsstyrelsen [bilag 1-4].

Karakteristika				D-vitamin kilde					gns <sup>3</sup>	Konc i % <sup>4</sup>				
Nr.	Forfatter	Studie Land Breddegrad	Population Alder	antal IG <sup>1</sup>	antal KG <sup>2</sup>	Fødevarer emnet	Daglig tilførsel µg/dag	Varighed	Årstid	IG <sup>1</sup>	KG <sup>2</sup>	IG <sup>1</sup>	KG <sup>2</sup>	Evidens niveau
12	Wagner et al.	Dobl. Blind. Rand. Toronto 43°N	Mænd Kvinder 18 - 60 år	60	20	Ost, alkohol m/u fødeindtag	100	8 uger	Jan – april	65,3	-4,3	<75 10	<75 81,3	1 b
13	Green et al.	Dobl. Blind. Rand. N. Zealand 46°N	Kvinder 18 – 45 år.	37	36	Mælkepulver	5	12 uger	Jan - april	65	53	<75 53	<75 79	1 b
14	Grahamet et al.	Tværsnits. New Zealand 37-38° S	Børn 7 år	89	83	Mælk	1,5	2 år	Follow up i aug.	49,6	43,8	<60 76,4	<60 86,7	2 b
15	Lehtonen et al.	Prospektiv Kohorte Finland 70° N	Piger 12-18 år	142	142	Mælk, smør og margarine	5,4	1 år	Follow up i febr.	48,1	48,3	<50 65,5	<50 60,6	2 b
16	Laaksi et al.	Kohorte Finland 60-70° N	Mænd 18-28 år	100	96	Mælk, smør og margarine	7	1 år	Feb – febr.	50,2	33,5	<40 35	<40 78	2 b
17	Mocanu et al.	Kohorte Rumænien 47° N	Mænd Kvinder 58 - 89 år	40	45	Brød	125	1 år	Nov-Dec	126,4	28,5	<75 8	<75 100	2 b

1. Intervention gruppe

2. Kontrol gruppe

3. Gennemsnits s- 25(OH)D<sub>3</sub>, nmol/l

4. Antal personer med s- 25(OH)D koncentration < X nmol/L i %

[Tabel 1.]

## RESULTATER

De 6 udvalgte artikler [Tabel 1] besvarer til dels vores forskningsspørgsmål: ”Kan man vha. fødevarer berigelse med D-vitamin opnå et S-25(OH)D niveau, som svarer til Sundhedsstyrelsens anbefalinger? 4 af de 6 studier [13,14,15,16] undersøger tilførsel af d-vitamin i små doser, der bl.a. svarer til de rekommandationer, der foreligger i New Zealand og Finland. To af studierne, Wagner et al. samt Mocanu et al. undersøger betydningen af vit. D berigelse i større koncentrationer svarende til 100 -125 µg/dag[12,17].

Der er tale om 6 forskellige studier, hvor Wagner et al og Green et al. [12,13] behandler randomiserede kontrollerede undersøgelser, mens de 4 øvrige artikler er observationelle studier i form af kohorte- og tværsnitsundersøgelser.[14,15,16,17].

I det følgende vil vi gennemgå studieresultaterne under følgende punkter:

- Populationskriterier
- Interventionsgruppe
- Kontrolgruppe
- Outcome

Afslutningsvist vil vi komme med en delkonklusion i fh.t. vores formål.

## Populationskriterier

Der er i de 6 studier tale om 6 forskellige populationer rent aldersmæssigt. I studierne af Wagner et al samt Green et al. er anvendt grupper med stor spændvidde aldersmæssigt [12,13], mens 3 af studierne [14,15,16] foretager undersøgelsen blandt unge fra 7 – 28 år. I alle studierne er der tale om et forholdsvis lille antal af deltagere (mellem 40-142).

Flere af studierne ekskluderede forsøgspersoner, der i forvejen tog d-vit. tilskud,[12,13,14,16] eller havde en kronisk sygdom [12,13,15,17].

Etniske tilhørsforhold er kun angivet i 3 af studierne [13,14,15].

Wagner et al samt Laaksi et al. tog højde for sol- eksponering i deres studier. [12,16].

5 af studierne tog højde for BMI [12,13,14,15,17].

Green et al var de eneste der tog højde for rygning, køn og evt. graviditet. [13]. Sidstnævnte gruppe blev ekskluderet.

Pubertetsudvikling i forhold til Tanner og fysisk aktivitet blev vurderet og inddraget af Lehtonen et al.[15]. Dette dog ikke i direkte sammenhæng med S-25(OH)D.

Laaksi et al. havde meget sparsomme oplysninger om gruppens karakteristika, idet der kun angives køn og alder. Dog oplyses om eksklusionskriterier, som var ophold i solrige sydlige lande 3 mdr. forud for undersøgelsen samt brug af D-vit tilskud [16].

## Interventioner

4 af de 6 studier anvendte mejeriprodukter som medium til D-vitamin berigelse af føde [13,14,15,16]. Dette i form af mælk, mælkepulver, smør, margarine eller ost. Wagner et al.[12] anvendte forskellige medier i form af cheddar ost, fedtfattig ost, D-vit supplement som alkoholisk drik, der blev indtaget enten i forbindelse med et måltid eller uden samtidigt fødeindtag. Studiet undersøgte desuden, om cheddar ost er velegnet som medium til fødevareberigelse med D-vitamin.

Mocanu et al. anvendte brød som medium i deres studie [17].

## Kontrolgruppe

I de randomiserede kontrollerede undersøgelser af Wagner et al og Green et al. fik kontrolgruppen ikke-berigede mejeriprodukter[12,13], altså en placebo-gruppe. I de 4 observationelle studier, blev samme population sammenlignet før og efter eksponering [15,17], eller sammenligning blev foretaget med en anden gruppe, som kunne sidestilles og opfyldte samme kriterier m.h.t. alder, køn, BMI og etniske tilhørsforhold, som interventionsgruppen [14,16]. Det betyder at resultaterne i de to forskellige studiedesign ikke er direkte sammenlignelige.

## Outcome: serum 25[OH] D- vitamin koncentration

I flere af studierne foretog man målinger og analyser af andre parametre end D-vit., hvilke vi dog har valgt ikke at behandle, da det ikke vurderes relevant i forhold til vores forskningsspørgsmål.

4 af de 6 studier viste generelt en signifikant stigning i S-25(OH)D efter tilførsel af D-vitamin i føden [12,14,16,17].

Studierne af Green et al samt Lehtonen et al.[13,15] fandt frem til, at der var fald i S-25(OH)D i både kontrol og interventionsgruppen. Dog var faldet i S-25(OH)D mindre udtalt i interventionsgruppen end i kontrolgruppen [13]. Den manglende stigning i gennemsnitsværdier for S-25(OH)D i Lehtonen et al.'s studie skal ses i lyset af, at follow-up perioden var om vinteren. [15]. Studiet viste dog alligevel en vis effekt af fødevareberigelse med D-vitamin, da tilfælde af alvorlig hypovitaminose [ $<20$  nmol/L] faldt.

Laaksi et al og Graham et al. viste en signifikant stigning i S-25(OH)D, men D-vitamin tilførslen var ikke tilstrækkelig til at modvirke det sæsonbetingede fald [16] eller tilstrækkelig til at opretholde en gennemsnitlig S-25(OH)D over 60 nmol/L. [14]

De to studier af Wagner et al. samt Mocanu et al., hvor man tilførte forholdsvis høje doser D-vitamin [12,17], viste en signifikant højere S-25(OH)D i interventionsgruppen i forhold til kontrolgruppen/udgangsværdien, hvor henholdsvis 90% og 92 % af interventionsgrupperne opnår S-25(OH)D  $>75$  nmol/L

3 af studierne undersøgte og fandt ingen relationer mellem køn og BMI i forhold til S-25(OH)D efter eksponering [12,14,17].

Graham et al. undersøgte betydning af hud pigmentering [14] og fandt frem til, at der var signifikant forskel mellem de to grupper Europæere og ikke-Europæere, med højeste værdier for S-25(OH)D hos Europæere.

Mocanu et al. fandt positiv effekt på BMD ved behandling med D-vitamin-beriget føde [17].

Der er i tabellerne desuden angivet, hvor stor en andel af henholdsvis kontrol og interventionsgruppen der opnår S-25(OH)D-værdier, der ligger over det anbefalede minimumsniveau. Dog er der i artiklerne forskellige værdier herfor, hvilket kommenteres under diskussion. Desuden har man i studiet af Wagner et al. kun angivet antallet af personer i interventionsgruppen, som opnår S-25(OH)D  $>75$  nmol/L og ikke antallet i placebo gruppen, men derimod andelen af hele gruppen inden forsøgets start.

Således fandt vi, at fødevareberigelse med D-vitamin i doser på under 7  $\mu$ g pr dag medfører en beskeden stigning i S-25(OH)D eller et mindre årstidsbetinget fald end i kontrolgruppen. Derimod ser det ud til, at doser på 100-125  $\mu$ m pr. dag kan medføre et S-25(OH)D  $> 50$  nmol/L hos alle.

## DISKUSSION

De 6 følgende studier er rangordnet efter evidensgrad baseret på studiedesign [bilag 6]:

- I undersøgelsen fra Toronto af Wagner et al.[12], evidens grad 1b, undersøgte man, om der var en forskel på indtagelse af D-vitamin-beriget ost (enten normal fedt-procent eller reduceret fedt) eller flydende D-vitamin opblandet i alkohol ifht. placebo. Fordelen ved dette studie er, at det er et randomiseret dobbelt-blindet studie, og derfor som udgangspunkt har en høj evidensgrad, hvilket understøttes ved gennemgang af studiet vha [Bilag 2]. Problemet med det er, at grupperne er små og af forskellig størrelse (10 hhv. 20 probanter). Kun 80 personer deltog i alt, 60 i interventionsgrupperne og 20 i placebogrupeerne. Som de selv giver udtryk for, kunne evt. forskelle i indtagelsesmåden være



blevet statistisk signifikant, hvis bare de havde haft flere testpersoner. En anden ulempe er, at det løber over forholdsvis kort tid, nemlig 8 uger. Inklusionskriterierne indebar bl.a., at man havde meldt sig frivilligt via Universitetets E-mails server. Man må derfor formode at det højst sandsynligt er akademiker, man har inkluderet. Eksklusionskriterierne var: Kroniske sygdomme rejse til solrige steder op til 3 mdr forinden, samt solariebrug. Studiet nævner ingenting om den etniske variation blandt testpersonerne. De har som det eneste studie valgt at give D-vitamin en gang ugentligt (700µg) fremfor dagligt, og er derfor svært at sammenligne med de øvrige 5 studier.

- I studiet af Green et al.[13], evidens grad 1b, tog man 73 unge kvinder i New Zealand, som havde meldt sig frivilligt, og randomiserede dem til to grupper, hvoraf den ene skulle indtage beriget mælk og den anden almindelig mælk. Indtaget var 5 µg dagligt. Der var dog ingen kontrol med, hvor meget mælk de rent faktisk drak, eftersom de skulle aflevere den mælk, de ikke drak. Hvem siger, at de ikke smed det i skraldespanden derhjemme? De havde alle et tilstrækkeligt højt S-25(OH)D som udgangspunkt, set ud fra New Zealandske standarder, men follow-up-perioden startede også om sommeren. Studiet viste, at indtaget af beriget mælk ikke var nok til at vedligeholde S-25(OH)D-niveauet over efteråret, men at faldet var mindre hos dem, der indtog beriget mælk. Grupperne var sammenlignelige mht alder, BMI, rygning og etnicitet, men der står intet om, hvad de ellers indtager af mad, og hvorvidt de fx er hyppige solariegængere eller ej.
- Undersøgelsen fra New Zealand af Graham et al.[14], evidensgrad 2b, tog 3. klasses elever fra to skoler, hvor den ene skole havde indført gratis beriget mælk alle skoledage 2 år forinden. 172 børn deltog i undersøgelsen. Indtagelsen var 1,5 µg dagligt. Etniciteten blev kontrolleret og fundet sammenlignelig de to skoler imellem, og de ligger på samme breddegrad, men der står intet om, hvorvidt de ellers er sammenlignelige f.eks mht socioøkonomisk baggrund og dermed indtagelse af mad og rejser til andre breddegrader mv. Undersøgelsen viste en signifikant forskel i stigningen af S-25(OH)D niveauet, men samtidig at det ikke var nok, hvis man ville opnå et sufficent niveau (>60 nmol/L).
- I kohorte studiet af unge kvinder fra Finland af Lehtonen et al.[15], evidensgrad 2b, skulle kvinderne selv rapportere, hvor meget D-vitamin og calcium de indtog ved hjælp af spørgeskemaer ved studiets start i 2000 og fire år efter. Der var altså ingen kontrol med, hvor meget de rent faktisk indtog. Studiet inkluderede 142 raske kvinder i alderen 12-18 år ved undersøgelsens begyndelse. Studiet blev startet, 3 år inden man indførte berigelse af mælk i Finland, og i mellemtiden var kvindernes aktivitetsniveau faldet en hel del. De var blevet 4 år ældre, nogle havde udviklet sig fra piger til kvinder og var derfor ikke biologisk sammenlignelige. Studiet viste ingen stigning i D-vitamin niveauet, men et mindsket fald hen over vinteren i fht. før implementeringen af D-vitamin berigelse.
- I studiet af Laaksi et al.[16], evidensgrad 2b, fik værnepligtige i Finland målt deres S-25(OH)D, efter at de havde bestået en helbredsundersøgelse. Deres daglige indtag af D-vitamin blev estimeret ud fra gennemsnittet af, hvad en værnepligtig i militæret indtager. Men svarer det til, hvad de indtog inden de tiltrådte? Kontrolgruppen i studiet udgøres af et andet hold værnepligtige, efter at man i Finland begyndte at indføre berigelse af bl.a. mælk med D-vitamin. Igen ingen kontrol med, hvor meget de egentlig indtager. Etniciteten af testpersonerne er ikke nævnt. Man har ekskluderet alle med sygdomme. Målingerne er udført i hhv. jan 2003 og jan 2004, hvilket gør dem sammenlignelige med hensyn til årstid, men siger intet om effekten af berigede fødevarer på andre tidspunkter af

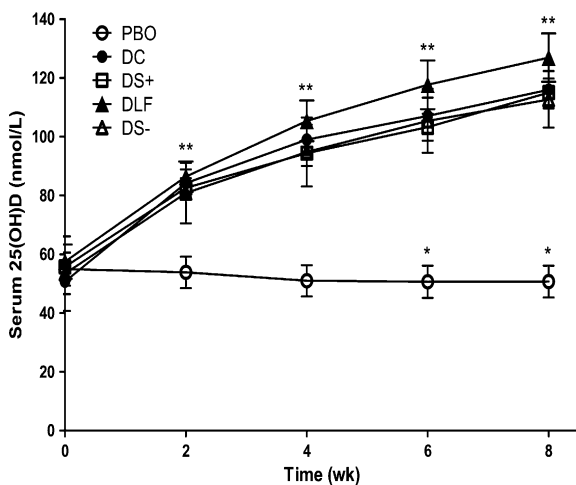
året. Undersøgelsen viste en stigning i S-25(OH)D og et tilsvarende fald i andelen af unge mænd med D-vitamin mangel (<40 nmol/L). Det er problematisk, at man ikke har *en* regelret kohorte, som sammenlignes før og efter eksponering, men i stedet har to forskellige populationer med ensartede karakteristika, men til gengæld er populationerne numerisk store, hhv. 96 og 100 probanter.

- I undersøgelsen fra Rumænien af Mocanu et al.[17], evidensgrad 2b, hvor man berigede brød til plejehjemsbeboere, har man ekskluderet personer med maligne og flere forskellige kroniske lidelser. Her blev der ikke kontrolleret, hvor meget testpersonerne egentlig indtog, idet det blev estimeret ud fra spørgeskemaer. Berigelsen var på 125 µg pr bolle. Man målte både på S-25(OH)D og BMD i hoften og ryggen. Gruppen var forholdsvis lille, idet kun 33 personer af begge køn deltog i hele undersøgelsen. Man fandt en signifikant stigning i både S-25(OH)D niveauet og BMD i hoften i forhold til inden berigelsen, men der var ikke nogen kontrolgruppe at sammenligne med.

Studierne opererede med forskellige normalområder for S-25(OH)D. Dette skyldes forskellige nationale referenceområder. Således har man i New Zealand, brugt 60 nmol/L som nedre normalgrænse for S-25(OH)D. I Finland 50, i Rumænien og Canada 75 nmol/L.

Fælles for alle 6 undersøgelser er, at de viser en effekt af fødevarerberigelse med D-vitamin på S-25(OH)D. De 4 lavdosis undersøgelser [13,14,15,16], som tilsatte mindre end 7 µg dgl, viser enten en beskedne stigning eller et mindre årstidbetinget fald end i kontrolgruppen. De 2 højdosis undersøgelser [12,17], som tilsatte hhv 100 og 125 µg dgl (der også er de to studier der forløb over kortest tid) viste en ganske udtalt stigning i S-25(OH)D. Det var nok til at alle probanterne opnåede et S-25(OH)D niveau svarende til Sundhedsstyrelsens anbefalinger.

Man kan for alle undersøgelserne sige, at det er sandsynligt at stigningen skyldes fødevarerberigelsen, da vi ikke har kunnet identificere sandsynlige bias eller confounding i fht dette. Der er i alle undersøgelserne lavet eksklusionskriterier, som har forsøgt at tage højde for kendte mulige kilder til bias, fx BMI, etnicitet (mørk hud), rejser til solrige områder, D-vitamintilskud og forskellige kroniske sygdomme, som kan påvirke evnen til at syntetisere eller optage D-vitamin. Et kritikpunkt er at rygerstatus kun er nævnt af Green et al [13], men uden dets indflydelse er undersøgt.



Svagheder ved samtlige studier er, at de løber over ganske kort tid. Studiet af Wagner et al løber over kortest tid, med en varighed på 8 uger [12], det længste af Graham et al [14] løber over to år. Derfor er det ikke muligt at se, om et længerevarende indtag af D-vitaminberigede fødevarer medfører en kontinuerlig stigning i S-25(OH)D eller om der opnåes steady state. Se illustration [Graf 1, til venstre] fra studie [12]. Ej heller er det muligt at vurdere evt skadevirkninger af et længerevarende indtag af sådanne fødevarer.

[Graf 1] [12]

Data fra de 6 studier indikerer, at S-25(OH)D står i proportion til D-vitaminindtagelse. Data er dog ikke fyldestgørende, da den beskriver subpopulationer aldersmæssigt, etnisk og mht. breddegrad. Syge individer er sorteret fra. Dermed kan man ikke generalisere resultaterne til den danske befolkning. Det mest kritiske er manglen på langtidsstudier, når det gælder højdosis berigelse af fødevarer. Højdosisberigelse af fødevarer viser at S-25(OH)D kommer op på relevant niveau ( $> 50$  nmol/L) for alle deltagere, men der mangler langtidsstudier, hvorfor det ikke vides, hvorvidt de anvendte dagsdoser á hhv. 100 og 125 mikrogram på sigt vil medføre toksiske niveauer.

## METODEDISKUSSION

Efter at have forholdt hos kritisk til de artikler, vi har benyttet os af, vil vi også kigge kritisk på vores egne arbejdsmetoder.

Som før nævnt under afsnittet metoder, har vi søgt på PubMed med søgeordene: [d vitamin] AND [prophylaxis OR prophylactic] AND [enriched food OR fortified food]. I forbindelse med denne søgning brugte vi limitations, hvor kun artikler publiceret inden for de sidste 10 år på dansk, engelsk, svensk, norsk og tysk blev søgt. På den måde har vi begrænset antallet af artikler og måske også forhindret at artikler, som var relevante for vores projekt, ikke er kommet under vurdering.

De 63 artikler, som herefter er kommet frem, har vi fordelt mellem os og læst abstracts og på den baggrund udvalgt artikler, som var relevante. Med de kritiske briller på kan man sætte spørgsmålstegn ved, om læsning af abstracts giver det fulde billede af en artikel, og om vi har sorteret relevante artikler fra på den baggrund.

Ved gennemgang af artiklerne er der yderligere fundet 3 artikler ved at gennemse referencelisterne. Måske er der overset nogle relevante artikler i referencelisterne?

De 6 artikler vi til sidst har tilbage, har vi i fællesskab gennemgået kritisk ved hjælp af checklister [Bilag 1-4.] fundet på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Under afsnittet resultater har vi ladet os inspirere af et skema fra en metaanalyse af O' Donnell [7], hvor vi har sat alle de valgte artiklers resultater ind. På den måde har vi gjort det mere overskueligt og lettere at forholde sig til artiklerne. Vi har valgt at tilføje punktet evidensniveau som vi har bedømt ud fra skema [bilag 5].

Samtidig er vi dog også nødt til at se kritisk på dette skema.

De valgte artikler er forskellige studier. Mht. populationer er de forskellige både størrelses- og aldersmæssigt. Hvad angår interventioner, bliver der godt nok overvejende brugt mejeriprodukter men af forskellig slags. På grund af forskellige studiedesigns er der ikke kontrolgrupper i alle artikler. Da måledata skulle sættes ind i skemaet, kom forskellighederne især til udtryk, da data er uensartede. Tabeller og statistiske beregninger er forskellige og ikke lige lette at gennemskue.

Der kan med baggrund i ovenstående stilles spørgsmålstegn ved, om studierne er sammenlignelige og på den måde kan sættes op mod hinanden. Derfor skal der også gøres opmærksom på, at der ikke er udført statistiske beregninger, som der er i den før omtalte metaanalyse [8]

Det hele taget i betragtning har vi valgt at bruge skemaet, da vi forholder os kritisk iht. evidensniveau og ovenstående.

## KONKLUSION

Udfra vores studie kan vi ikke konkludere, at fødevarerberigelse med D-vitamin kan medføre et S-25(OH)D-niveau, som svarer til Sundhedsstyrelsens anbefalinger. Det ser dog ud til, at der er en vis effekt på S-25(OH)D enten i form af en beskedent stigning eller i form af et mindre udtalt sæsonbetinget fald. Desuden lader det til, at man vil kunne nedsætte antallet af mennesker med svær hypovitaminose. De to studier, som anvendte høj (>100 µg/dg) D-vitaminsupplering, opnåede S-25(OH)D-niveauer over 50 nmol/L hos alle probanterne og peger således i retning af, at en høj nok berigelsesdosis ville kunne medføre et S-25(OH)D, som svarer til Sundhedsstyrelsens anbefalinger. Tilsyneladende er der en proportionalitet mellem D-vitamin dosis og S-25(OH)D. Udfra de 6 artikler kan man ikke generalisere resultaterne til den danske befolkning.

## PERSPEKTIVERING

Selvom man på baggrund af vores litteraturstudie ikke kan konkludere, at fødevarerberigelse med D-vitamin kan medføre de anbefalede serumværdier, peger de dog i retning af, at dette er muligt, blot D-vitaminsupplering er høj nok. 4 af vores studier opererede med D-vitamin tilskud på <7 µg/dgl, og dette er ikke at være tilstrækkeligt [13, 14, 15, 16].

Aloia et al har i 2008 udarbejdet en algoritme for D-vitaminsupplering påkrævet for at opnå et S-25(OH)D på >75 nmol/L og kom frem til, at en daglig dosis på 115 µg var optimal [11].

Det rejser jo så spørgsmålet om, hvilken dosis der er sikker. Hvor meget skal der til, førend det bliver toksisk? Når man giver et generelt vitaminsupplering til den brede befolkning, er det jo helt essentielt, at det er fuldstændigt sikkert og ikke har flere sundhedskadelige konsekvenser, end det har fordele. Dette spørgsmål vil kræve yderligere studier, men indtil videre lader det til, at en øvre grænse for S-25(OH)D ligger på ca 220 nmol/L [17]. De studier, som vi har læst, hvor man har tilført en gruppe en D-vitaminsupplering på 100 – 125 µg dgl, har ikke rejst mistanke om toksicitet [12, 17]. Studierne er dog forløbet over relativt kort tid, og det er uvist, hvad der vil ske, hvis man generelt tilfører en så høj dosis til den almene befolkning uden kendskab til deres s-niveau.

Vælger man at indføre en sådan berigelse, skal man også overveje hvilke fødevarer, det ville være hensigtsmæssigt at berige. Indtil videre har man i de lande, som har valgt at berige deres fødevarer, valgt mælkeprodukter og margarine som medium, men også overvejelser om brød og morgenmadsprodukter er oppe. For at træffe et sådant valg ville det være påkrævet at undersøge, hvad der kendetegner den del af befolkningen, som har et lavt S-25(OH)D, og hvilke fødevarer disse grupper konsumerer, således at berigelsen kommer dem tilgode, som mangler D-vitamin. Her kunne man også overveje, om det ville være bedre og måske mere målrettet, at anbefale et kosttilskud i form af tabletter.

Så er der spørgsmålet om, hvorvidt det ud fra en samfundsøkonomisk synsvinkel overhovedet kan betale sig at indføre berigelse af fødevarer. Hvor mange penge vil man kunne spare i omkostninger til sundhedsvæsenet ved via fødevarerberigelse at øge befolkningens S-25(OH)D niveau?

Newmark et al. [18] har lavet en beregning, som viser, at berigelse af morgenmadsprodukter med D-vitamin formentlig er en billig og effektiv måde at reducere tilfælde af osteoporose og coloncancer i USA på. Udarbejdelse af en cost-benefitanalyse efter danske forhold er nødvendig for at kunne udtale sig om, hvorvidt det også gør sig gældende i Danmark.

Desuden har det givet stof til eftertanke, at flere af de øvrige artikler, som vi har læst, beretter om, at ganske kort tid i eftermiddagssolen for de fleste sunde mennesker vil være nok til, at S-25(OH)D øges til det anbefalede niveau [5,6]. Måske skulle man genoverveje den politik og de anbefalinger, der i Danmark og andre lande har været gældende de seneste mange år vedr. undgåelse af solen, tildækkende beklædning og anvendelse af solcreme.

Afslutningsvis kan vi nævne at vores første tanke, da vi ville lave dette studie var, at undersøge om fødevareberigelse med D-vitamin har en effekt på mortaliteten. Der fandtes dog kun ganske få studier, som havde dette som sit tema. Det ville være relevant at foretage yderligere undersøgelse af effekten på den overordnede mortalitet eller livskvalitet, og en fornyet søgning på PubMed med dette som sigte medfører også flere hits end ved den primære søgning. Dette indikerer, at der er tale om et tema, som har stor opmærksomhed.

## REFERENCER

1. Smith E, Brot C. Nye anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen om D-vitamin. Ugeskr Læger 2010;172:1628-29
2. Rasmussen LI. Læger forført af D-vitamin. Ugeskr Læger 2011;173:163
3. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr. 2008;87(4):1080S-6S.
4. Borradaile D, Kimlin M. Vitamin D in health and disease: an insight into traditional functions and new roles for the 'sunshine vitamin'. Nutr Res Rev. 2009;22(2):118-36.
5. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. Nutr Rev. 2008;66(10 Suppl 2):S182-94.
6. Pedersen JJ. Vitamin D requirement and setting recommendation levels - current Nordic view. Nutr Rev. 2008;66(10 Suppl 2):S165-9.
7. O'Donnell S, Cranney A, Horsley T, Weiler HA, Atkinson SA, Hanley DA et al . Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. Am J Clin Nutr. 2008;88(6):1528-34.
8. Kræftens Bekæmpelse – [www.cancer.dk](http://www.cancer.dk)
9. Manios Y, Moschonis G, Trovas G, Lyritis GP. Changes in biochemical indexes of bone metabolism and bone mineral density after a 12-mo dietary intervention program: the Postmenopausal Health Study. Am J Clin Nutr. 2007;86(3):781-9.
10. Sundhedsstyrelsen: D-vitamin, Forebyggelse af D-vitaminmangel og Behandling af D-vitaminmangel, 270510
11. Aloia JF, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, Yeh JK. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. Am J Clin Nutr. 2008;87(6):1952-8.
12. Wagner D, Sidhom G, Whiting SJ, Rousseau D, Vieth R. The bioavailability of vitamin D from fortified cheeses and supplements is equivalent in adults. J Nutr. 2008 ;138(7):1365-71.
13. Green TJ, Skeaff CM, Rockell JE. Milk fortified with the current adequate intake for vitamin D (5 microg) increases serum 25-hydroxyvitamin D compared to control milk but is not sufficient to prevent a seasonal decline in young women. Asia Pac J Clin Nutr. 2010;19(2):195-9.
14. Graham D, Kira G, Conaglen J, McLennan S, Rush E. Vitamin D status of Year 3

children and supplementation through schools with fortified milk. *Public Health Nutr.* 2009;12(12):2329-34.

15. Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Leino A, Heinonen OJ, Rautava E, Viikari J. Prospective study on food fortification with vitamin D among adolescent females in Finland: minor effects. *Br J Nutr.* 2008;100(2):418-23.
16. Laaksi IT, Ruohola JP, Ylikomi TJ, Auvinen A, Haataja RI, Pihlajamäki HK et al. Vitamin D fortification as public health policy: significant improvement in vitamin D status in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(8):1035-8.
17. Mocanu V, Stitt PA, Costan AR, Voroniuc O, Zbranca E, Luca V, Vieth R. Long-term effects of giving nursing home residents bread fortified with 125 microg (5000 IU) vitamin D(3) per daily serving. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(4):1132-7.
18. Newmark HL, Lipkin M. Calcium, vitamin D, and colon cancer. *Cancer Res.* 1992;52(7 Suppl):2067s-2070s.

## BILAG

Følgende checklister for at vurdere kvaliteten af de forskellige artikler er hentet fra Sundhedsstyrelsens hjemmeside:

<http://www.sst.dk/Planlaegning%20og%20kvalitet/Evidens%20og%20metode/Litteraturvurdering.aspx>

Bilag 1: Checkliste 1 - Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Bilag 2: Checkliste 2 - Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Bilag 3: Checkliste 3 – Kohorteundersøgelser

Bilag 4: Checkliste 4 - Casekontrolundersøgelser

Bilag 5: Samlet bedømmelse af evidensens kvalitet er hentet fra skema: "Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger"

Bilag 6: "Til alle læger i Sønderjylland" ; "Giv gerne D-vitamin tilskud, men undlad at måle P-25-Hydroxy-Vitamin D3+D2 (eller mål kun serum koncentrationen een gang dvs. oftest ikke kontrolmåling)." Klinisk Kemisk Afdeling, SHS, 261110.

## Checkliste 1: Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

Forfatter, titel:  
Tidsskrift, år:

Checkliste udfyldt af:

### 1. INTERN PÅLIDELIGHED

<i>Evalueringskriterier</i>	<i>I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?</i>
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	
1.2 Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?	
1.3 Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?	
1.4 Var undersøgernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?	
1.5 Berører analysen alle potentielle positive og negative effekter af interventionen?	
1.6 Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne?	
1.7 Kan analysens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?	

### 2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF ANALYSEN/ARTIKLEN

2.1 I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? <i>Anfør ++, + eller ÷.</i>	
2.2 Hvis bedømt som + eller ÷, i hvilken retning kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?	
2.3 Er analysens resultat direkte anvendeligt på MTV'ens patientmålgruppe?	

<b>3. BESKRIVELSE AF STUDIET</b>	
3.1	Hvilke typer studier inkluderes i oversigtsartiklen? <i>(randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), kontrollerede kliniske forsøg (CCT), Kohorte, Case-control undersøgelser).</i>
3.2	Hvilke behandlinger (interventioner) er taget i betragtning?
3.3	Hvilke resultater (outcome) er anført? <i>(fx gavnlige, skadelige).</i>
3.4	Er der anført statistiske mål for usikkerheden? I hvilken retning gik den målte effekt?
3.5	Er potentielle confoundre taget i betragtning? <i>(Dette er specielt vigtigt, hvis andre end RCT-studier er inddraget i oversigtsartiklen).</i>
3.6	Hvad karakteriserer undersøgelsespopulationen? <i>(køn, alder, sygdomskarakteristika i populationen, sygdomsprævalens).</i>
3.7	Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? <i>(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).</i>
<b>4. GENERELLE KOMMENTARER</b>	



## Noter til checkliste 1 - Systematiske oversigtsartikler og metaanalyser

**Sektion 1** afdækker den interne validitet af den systematiske oversigt/metaanalysen. Det vurderes, om analysen er udført grundigt, og om undersøgelsens udfald skyldes den behandling, der undersøges. Hvert spørgsmål afdækker et område af metodologien, som har væsentlig betydning for en undersøgelses konklusioner. For hvert spørgsmål skal det vurderes, i hvor høj grad evalueringskriteriet er opfyldt ud fra nedenstående graduering:

1. I høj grad opfyldt
2. Tilstrækkeligt opfyldt
3. Dårligt opfyldt
4. Ikke opfyldt
5. Ikke oplyst
6. Ikke anvendeligt på den aktuelle systematiske oversigt/metaanalyse

### 1.1 *Er der en velafgrænset og klinisk relevant problemstilling?*

Med mindre en klar og velafgrænset problemstilling er specificeret i oversigten/metaanalysen, kan det være vanskeligt at bedømme, i hvilken grad kriterierne er opfyldt, eller hvor relevant den er i forhold til de problemstillinger, I selv har valgt til MTV'en.

### 1.2 *Er der en beskrivelse af den anvendte metodologi?*

En af nøgledistinktionerne mellem en systematisk oversigtsartikel (systematic review) og en almindelig oversigtsartikel (review) er anvendelsen af systematisk metodologi. En systematisk oversigtsartikel bør indeholde en detaljeret beskrivelse af metoden til at identificere og evaluere de enkelte undersøgelser i oversigten. Hvis denne beskrivelse mangler, er det umuligt at foretage en grundig bedømmelse af oversigtens kvalitet, og **den skal forkastes som artikel på evidensniveau I.**

### 1.3 *Var litteratursøgningen tilstrækkelig grundig til at identificere alle relevante undersøgelser?*

En systematisk oversigtsartikel eller metaanalyse, som er baseret på en begrænset litteratursøgning, fx kun Medlinesøgning, er ofte præget af bias. En velgennemført søgning skal som minimum inddrage Embase, Medline, Internettet og fra de sene 1990'ere også Cochrane-Biblioteket. For enkelte områder er det positivt, hvis emnespecifikke databaser er inddraget. Hvis der yderligere er hånd søgt i

nøgletidsskrifter eller i referencelisterne fra de inkluderede undersøgelser, kan man som regel gå ud fra, at oversigten er vel gennemført.

#### 1.4 *Var undersøgelseernes kvalitet vurderet og taget i betragtning?*

En god oversigt/metaanalyse skal anvende veldefinerede kriterier til bedømmelse af de individuelle undersøgelser, før disse inkluderes eller ekskluderes. Hvis dette ikke er angivet, **skal oversigtsartiklen forkastes som evidensniveau I**. Hvis bedømmelsen er udetaljeret, eller hvis der er anvendt utilstrækkelige metoder, kan det være værdifuldt at fremskaffe og evaluere de enkelte undersøgelser, som en del af arbejdsprocessen med MTV'en.

#### 1.5 *Berører analysen alle potentielle positive og negative virkninger af interventionen?*

Mange behandlinger/interventioner har, udover den primære virkning, sekundære positive virkninger. Men der kan også være negative virkninger, som må opvejes mod de positive. Fx nedsætter anvendelsen af magnyl eller antikoagulantia risikoen for thrombedannelse, men øger risikoen for blødning ved ulykker eller akut kirurgi. Hvis ikke sådanne faktorer overvejes, kan det føre til bias eller forkerte konklusioner. Hvis I konkluderer, at oversigten ikke opfylder disse kriterier tilstrækkeligt, **skal den nedgraderes eller eventuelt forkastes**, hvis der mangler vigtige faktorer.

#### 1.6 *Var det rimeligt at kombinere undersøgelserne?*

Undersøgelserne i en systematisk oversigt eller meta-analyse bør være udvalgt med veldefinerede inklusionskriterier, som bl.a. vurderer, om de udvalgte undersøgelser er sammenlignelige. Det bør vurderes, hvorvidt undersøgelseernes populationer er sammenlignelige, om de anvendte metoder er ens, om resultaterne (outcome measures) er sammenlignelige, og om variationen i virkning mellem de forskellige undersøgelser ikke er større, end man ville forvente ved tilfældighed.

#### 1.7 *Kan artiklens konklusion udledes fra den præsenterede evidens?*

Dette beror på en vurdering, men det er vigtigt at overveje, hvor godt konklusionerne er dokumenteret. Følger de logisk af den præsenterede evidens? Kræver de nye forudsætninger? Er de kliniske relevante? Hvis I ikke mener konklusionerne er tilstrækkeligt dokumenteret, **skal oversigten nedgraderes eller forkastes som evidens**.

**Sektion 2** forholder sig til den generelle metodologiske kvalitet af oversigten/metaanalysen, baseret på svarene i sektion 1, graderet i tre grader:

++ **Alle eller de fleste** kriterier er opfyldt.

Hvis kun enkelte kriterier ikke er opfyldt, er det meget usandsynligt, at oversigtens/metaanalysens konklusioner skal kunne ændres.

+ **Nogle** kriterier er opfyldt.

De kriterier, som ikke er opfyldt eller ikke tilstrækkeligt beskrevet, kan sjældent ændre på konklusionerne.

÷ **Få eller ingen** kriterier er opfyldt.

Oversigtens konklusioner kan meget vel ændres.

Denne graduering, sammenholdt med typen af undersøgelsen, afgør det endelige evidensniveau. Formålet med de to andre spørgsmål er at sammenfatte jeres syn på oversigtens kvalitet, og dens anvendelighed på netop jeres MTV's patientmålgruppe.

**Sektion 3 og 4** sammenfatter nøglepunkter om oversigten/metaanalysen, som skal anvendes, når der senere i arbejdsprocessen skal udarbejdes rådgivning på baggrund af MTV'en.

## Checkliste 2: Randomiserede, kontrollerede undersøgelser

Forfatter, titel:  
Tidsskrift, år:

Checkliste udfyldt af:

### 1. INTERN PÅLIDELIGHED

<i>Evalueringsekriterier</i>	<i>I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?</i>
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	
1.2 Blev forsøgspersonerne randomiseret?	
1.3 Var behandlings- og kontrolgruppen ens ved undersøgelsens start?	
1.4 Var blindingsmetoden tilstrækkelig?	
1.5 Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet mht. randomiseringen?	
1.6 Er alle relevante slutresultater målt standardiseret, troværdigt og pålideligt?	
1.7 Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?	
1.8 Hvor stor en del af personer, der blev rekrutteret til undersøgelsen, blev endeligt medtaget i analyserne?	
1.9 Blev alle de undersøgte personer analyseret i henhold til randomiseringen?	
1.10 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?	

<b>2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN</b>	
2.1	I hvor høj grad forsøgte undersøgelsen at minimere bias? <i>Anfør ++, + eller ÷.</i>
2.2	Hvis bedømt som + eller ÷, i hvilken grad kan bias påvirke undersøgelsesresultatet?
2.3	Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at sluteffekten skyldes undersøgelsens "intervention"?
2.4	Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på MTV'ens patientmålgruppe?
<b>3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN</b>	
3.1	Hvilke behandlinger evalueres i undersøgelsen?
3.2	Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet? (outcome)
3.3	Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? (total og i behandlings- hhv. kontrolgruppen).
3.4	Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?
3.5	Er der statistiske usikkerhedsberegninger? (p-værdier eller sikkerhedsintervaller).
3.6	Hvad karakteriserer befolkningstypen (=populationen)? <i>(køn, alder, sygdomsprævalens).</i>
3.7	Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? <i>(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).</i>
3.8	Hvor mange grupper/centre er med i undersøgelsen?
3.9	Er der rejst nogen specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? <i>(Anfør generelle kommentarer vedr. undersøgelsens resultater og betydningen af disse).</i>

## Noter til checkliste 2 – Randomiserede, kontrollerede undersøgelser

**Sektion 1** afdækker den interne validitet af artiklen. Det vurderes, om undersøgelsen er udført grundigt, og om undersøgelsens udfald skyldes den behandling, der undersøges. Hvert spørgsmål afdækker et område af metodologien, som har væsentlig betydning for en undersøgelses konklusioner. For hvert spørgsmål skal det vurderes i hvor høj grad, evalueringskriteriet er opfyldt ud fra nedenstående graduering:

1. I høj grad opfyldt
2. Tilstrækkeligt opfyldt
3. Dårligt opfyldt
4. Ikke opfyldt
5. Ikke oplyst
6. Ikke anvendeligt på den aktuelle randomiserede undersøgelse

### 1.1 *Er der en velafgrænset og klinisk relevant problemstilling?*

Med mindre en klar og velafgrænset problemstilling er specificeret i artiklen, kan det være vanskeligt at bedømme, i hvor høj grad kriterierne er opfyldt, eller hvor relevant den er i forhold til de problemstillinger, I selv har valgt til MTV'en.

### 1.2 *Blev forsøgspersonerne randomiseret?*

Det er grundlæggende, at der er foretaget en randomisering af forsøgspersonerne til fx aktiv behandling eller placebo. **Hvis randomisering ikke er angivet, skal artiklen forkastes.** Hvis beskrivelsen af randomiseringen er utilstrækkelig, eller hvis den anvendte randomiserings-metode ikke er korrekt (fx randomisering vha. dato eller altemning mellem to grupper), eller i øvrigt ufuldkommen, skal undersøgelsen reduceres i kvalitetsniveau.

### 1.3 *Var behandlings- og kontrolgrupperne ens ved undersøgelsens start?*

Patienter, der inkluderes i en undersøgelse, bør være så ens som mulig, for at eliminere bias. Der bør i undersøgelsen angives signifikante forskelle i gruppernes sammensætning mht. køn, alder, sygdomsstadie (hvis relevant), social status, etnisk oprindelse eller eventuelle konkurrerende lidelser. Nogle af disse faktorer kan dog være indeholdt i inklusions- og eksklusionskriterierne. Er disse faktorer ikke afdækket, eller anvendes der usammenlignelige grupper, skal undersøgelsen nedgraderes i evidensniveau.

#### 1.4 *Var blindingsmetoden tilstrækkelig?*

Undersøgelser har vist, at hvis blinding og randomisering kan gennemskues, kan behandlingseffekten overvurderes med op til 40 %. Centraliseret randomisering, computer-randomiseringssystemer eller anvendelse af ensartede mærkede medicinpakninger anses alle for at være tilstrækkelige blindingsprocedurer og tages som udtryk for en velgennemført undersøgelse. Hvis blindingsproceduren er nem at gennemskue, må undersøgelsen tildeles et lavere evidensniveau, **og kan eventuelt forkastes, hvis blindingen er utilstrækkelig.**

#### 1.5 *Blev forsøgspersonerne, behandler og forsker blindet mht. randomiseringen?*

Blinding kan udføres på tre niveauer. Ved enkelt blinding er patienten uvidende om den aktuelle behandling. Ved dobbelt blinding er både patient og behandler uvidende om den aktuelle behandling. Ved trippel blinding er patient, behandler og forskeren (investigator) uvidende om behandlingen. Generelt gælder det, at jo højere blindingsniveau, jo mindre er risikoen for bias.

#### 1.6 *Er alle relevante resultater målt standardiseret, troværdigt og pålideligt?*

Hvis der er udeladt væsentlige resultater, eller hvis de ikke er vurderet tilstrækkeligt i artiklen, bør artiklen tildeles et lavere evidensniveau. Den bør også nedgraderes, hvis de anvendte målemetoder er utilstrækkelige eller er anvendt inkonsekvent.

#### 1.7 *Bortset fra den undersøgte behandling, blev grupperne så behandlet ens?*

Hvis nogle patienter har fået yderligere behandling, også selvom det kun drejer sig om vejledning og rådgivning, er denne behandling en potentiel confounder, som kan påvirke behandlingsresultatet. **Hvis grupperne ikke blev behandlet ens, skal undersøgelsen forkastes, med mindre der ikke foreligger anden evidens på dette område.**

#### 1.8 *Hvor mange af de rekrutterede personer blev medtaget i de endelige analyser?*

Det skal give anledning til bekymring, hvis antallet af patienter, der udgår af studiet, er meget højt. Generelt anses en frafaldsrate (drop out) på 20 % som værende acceptabelt, men der er store variationer. Man må dels vurdere, *hvorfor* patienterne udgik, dels *hvor mange* der udgik. Frafaldsraten er forventeligt højere i længerevarende studier end i korte studier. En høj frafaldsrate vil oftere medføre end nedgraduering af evidensniveau, snarere end forkastelse.

#### 1.9 *Blev alle forsøgspersonerne analyseret i henhold til randomiseringen?*

Det forekommer sjældent, at alle patienter randomiseret til aktiv behandling, modtager behandlingen i hele forsøgsperioden, ligeledes at alle patienter i kontrolgruppen ikke modtager behandling i samme

periode. Patienter kan afslå behandling i forløbet, der kan opstå bivirkninger eller kontraindikationer, som fører til skift til den anden gruppe. Hvis grupperne fortsat skal være sammenlignelige efter randomiseringen, *skal* resultaterne analyseres i henhold til den gruppe, patienterne oprindeligt var randomiseret til, uafhængigt af den behandling de faktisk fik. (Dette princip benævnes ”*intention to treat-analyse*”). Hvis det klart fremgår, at analyserne ikke var efter ”*intention to treat-principet*”, bør artiklen forkastes. Hvis der ikke foreligger yderligere evidens på det aktuelle område, bør artiklen indgå, men vurderes som en ikke-randomiseret kohorteundersøgelse (SfR checkliste 3).

#### 1.10 Er resultaterne homogene mellem de forskellige undersøgelsessteder (multicenterundersøgelser)?

I multicenterundersøgelser øges troværdigheden til undersøgelsen, hvis der er opnået enslydende resultater på de forskellige deltagende centre.

**Sektion 2** forholder sig til den generelle metodologiske kvalitet af RCT'en, baseret på svarene i sektion 1, graderet i tre grader:

++ **Alle eller de fleste** kriterier er opfyldt.

Kriterier, der ikke er opfyldt, vil meget sjældent ændre undersøgelsens konklusioner.

+ **Nogle** kriterier er opfyldt.

De kriterier, der ikke er opfyldt eller grundigt beskrevet, vil sjældent ændre studiets konklusioner.

÷ **Få eller ingen** kriterier er opfyldt.

Undersøgelsens konklusioner kan meget vel ændres.

Denne graduering, sammenholdt med typen af undersøgelsen, afgør det endelige evidensniveau. Formålet med de tre andre spørgsmål er at sammenfatte jeres syn på RCT'ens kvalitet, og dens anvendelighed på netop jeres MTV's patientmålgruppe.

**Sektion 3** sammenfatter nøglepunkter om artiklen, som skal indføres i evidenstabellen ved næste trin i processen.

#### 3.2 Hvilke måleparametre er anvendt på slutresultatet (outcome)?

Eksempler på slutresultater (=endpoints eller outcome) kan være: recidivrate (af fx apoplexi) fem år efter medicinsk behandling; ændring i S-kolesterol seks måneder efter start af medicinsk behandling; et års-overlevelse efter stereotaksisk strålebehandling; sårinfektionsrate målt 30 dage efter laparotomi ved profylaktisk antibiotikabehandling.



<b>Checkliste 3: Kohorteundersøgelser</b>	
Forfatter, titel: Tidsskrift, år:	
Checkliste udfyldt af:	
<b>1. INTERN PÅLIDELIGHED</b>	
<i>Evalueringskriterier</i>	<i>I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?</i>
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	
<b>UDVÆLGELSE AF DELTAGERE</b>	
1.2 Er de eksponerede og ikke-eksponerede populationer sammenlignelige ved start?	
1.3 Er deltagelsesraten angivet for både eksponerede og ikke-eksponerede ved start?	
1.4 Er muligheden for, at nogle deltagere allerede fra starten havde sygdommen (outcome), diskuteret?	
1.5 Hvor stor en del af individer eller grupper, rekrutteret til undersøgelsen, blev inkluderet i analyserne?	
1.6 Er der nogen sammenligning mellem gennemførende deltagere og de, der udgik mht. eksponeringsstatus?	
<b>VURDERING</b>	
1.7 Er forsøgsudfald (outcome) klart defineret?	
1.8 Er vurderingen af forsøgsudfald (outcome) blindet mht. eksponeringsstatus?	
1.9 Hvis blinding var umulig, har kendskab til eksponeringsstatus så haft indflydelse på vurderingen af outcome?	
1.10 Var metoden til at bedømme eksponeringsstatus eller de prognostiske faktorer tilstrækkelig?	
1.11 Er der evidens for, at metoden til bedømmelse af udfald (outcome) var troværdig og pålidelig?	
1.12 Er eksponeringsgrad eller prognostiske faktorer vurderet mere end én gang?	
<b>CONFOUNDING</b>	
1.13 Er de vigtigste confoundere identificeret og medinddraget i tilstrækkelig grad i undersøgelsesdesign og analyserne?	

STATISTIK	
1.14	Er der anvendt ens databehandling i de forskellige grupper?
1.15	Er der opgivet sikkerhedsintervaller?
1.16	Er der opgivet et mål for <i>goodness-of-fit</i> for eventuelle multivariate analyser?
1.17	Er der foretaget korrektion for multiple statistiske tests (hvis relevant)?
2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF UNDERSØGELSEN	
2.1	I hvilken grad var undersøgelserne udført for at minimere risikoen for bias eller confounding, og for at etablere en årsagssammenhæng (association) mellem eksponeringsstatus og virkning? <i>Anfør ++, + eller ÷.</i>
2.2	Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at virkningen skyldes undersøgelsens "intervention"?
2.3	Er undersøgelsens resultat direkte anvendeligt på MTV'ens patientmålgruppe?
3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN	
3.1	Hvilke eksponeringer eller prognostiske faktorer er evalueret i undersøgelsen?
3.2	Hvilke udfald (outcome) er vurderet?
3.3	Hvor mange patienter deltog i undersøgelsen? <i>(total og i behandlings- og kontrolgruppen).</i>
3.4	Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?
3.5	Hvad karakteriserer befolkningstypen (=populationen)? <i>(køn, alder, sygdomsprævalens).</i>
3.6	Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? <i>(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).</i>
3.7	Er der rejst nogen specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? <i>(Anfør generelle kommentarer vedr. resultaterne og deres betydning).</i>

## Noter til checkliste 3 – Kohorteundersøgelser

Denne checkliste anvendes til undersøgelser som er designet til at besvare spørgsmål af typen ”hvad er virkningen af denne eksponering?”. Den relaterer sig til undersøgelser, der sammenligner en gruppe, der har været udsat for en specifik eksponering, med en anden gruppe som enten ikke blev eksponeret eller eksponeret i en anden grad. Kohorteundersøgelser kan være prospektive (når eksponeringen er defineret og deltagerne er udvalgt før sygdommen/resultatet fremkommer) eller retrospektive (når eksponeringen er bedømt efter erkendelse af sygdommen, ofte ved gennemgang af journaler). Retrospektive undersøgelser anses generelt for at være en svagere metode, og bør ikke gives en 2++ graduering.

**Sektion 1** afdækker den interne validitet af artiklen. Det vurderes om undersøgelsen er udført grundigt, og om undersøgelsens udfald skyldes den behandling der undersøges. Hvert spørgsmål afdækker et område af metodologien, som har væsentligt betydning for en undersøgelses konklusioner.

På grund af det potentielle komplekse design af denne type undersøgelser, er der færre kriterier, der automatisk kan afgøre om undersøgelsen kan anvendes som evidens. Det er primært et spørgsmål om troværdighed, når det afgøres om der eksisterer en sandsynlig sammenhæng mellem eksponering og udfald/sygdom (outcome). Troværdighed bygger på en række krav til undersøgelsesdesign, og hvorledes undersøgelsen inddrager disse krav i selve udførelsen.

For hvert spørgsmål skal det vurderes i hvor høj grad evalueringskriteriet er opfyldt ud fra nedenstående graduering:

1. I høj grad opfyldt
2. Tilstrækkeligt opfyldt
3. Dårligt opfyldt
4. Ikke opfyldt
5. Ikke oplyst
6. Ikke anvendeligt på den aktuelle kohorteundersøgelse

En undersøgelse, der ikke tager højde for ét eller to af punkterne på checklisten, bør forkastes.

*1.1 Er der en velafgrænset og klinisk relevant problemstilling?*

Med mindre en klar og velafgrænset problemstilling er specificeret i artiklen, kan det være vanskeligt at bedømme i hvor høj grad kriterierne er opfyldt, eller hvor relevant den er i forhold til de problemstillinger, I selv har valgt til MTV'en.

*1.2 Er de eksponerede og ikke-eksponerede populationer sammenlignelige ved start?*

Deltagerne kan udvælges fra målpopulationen (*target population*; alle individer, som undersøgelsesresultatet kan anvendes på), baggrundspopulationen (*source population*; en defineret undergruppe af målpopulationen, hvorfra deltagerne udvælges) eller fra en risikopopulation (en veldefineret og afgrænset gruppe udvalgt fra baggrundspopulationen). Det er vigtigt at de to grupper, der udvælges til sammenligning, er så ens som muligt mht. alle karakteristika, på nær deres eksponeringsstatus, eller tilstedeværelsen af en specifik prognostisk faktor eller markør, der er relevante for den undersøgte problemstilling. **Hvis undersøgelsen ikke indeholder klare definitioner af baggrundspopulationen og indgangskriterier for deltagere, skal artiklen forkastes.**

*1.3 Er deltagelsesraten angivet for både eksponerede og ikke-eksponerede ved start?*

Deltagelsesraten er defineret som antal deltagere i undersøgelsen i forhold til antallet af mulige deltagere, og skal beregnes særskilt for eksponerede/ ikke-eksponerede. Hvis der er stor forskel i deltagelsesraten i de to grupper, indikerer det, at der kan forekomme en signifikant grad af selektionsbias, og undersøgelsesresultaterne skal vurderes med betydelig varsomhed.

*1.4 Er muligheden for, at nogle deltagere allerede fra starten havde sygdommen (outcome), diskuteret?*

Såfremt nogle af deltagerne, specielt dem i den ikke-eksponerede gruppe, allerede havde sygdommen (outcome) ved undersøgelsens start, kan det påvirke det endelige resultat. En vel gennemført undersøgelse vil forsøge at estimere sandsynligheden for denne hændelse, og inddrage vurderingen i analyserne ved anvendelse af sensitivitetsundersøgelser eller andre metoder.

*1.5 Hvor stor en del af individer eller grupper rekrutteret til undersøgelsen, blev inkluderet i analyserne?*

Det skal give anledning til bekymring, hvis antallet af patienter der udgår af studiet (drop outs) er meget højt. Generelt anses en frafaldsrate på 20 % som værende acceptabelt, men i længere varende kohorteundersøgelser vil man acceptere højere frafaldsrater. Før en undersøgelse nedgraderes eller forkastes må det dels vurderes *hvorfor* patienterne udgik, dels om frafaldsraterne var sammenlignelige

for eksponerede/ ikke-eksponerede. Bestræbelser på en opfølgning af (follow-up) af deltagere der udgik, må ses som en indikator for en velgennemført undersøgelse.

*1.6 Er der nogen sammenligning mellem gennemførende deltagere, og de der udgik, mht. eksponeringsstatus?*

For at få valide resultater er det essentielt, at undersøgelsens deltagere repræsenterer baggrundspopulationen. Der er altid en mulighed for at deltagere, der udgik, vil adskille sig signifikant fra dem som gennemførte undersøgelsen. En vel gennemført undersøgelse vil søge at identificere enhver forskel mellem gennemførende og ikke-gennemførende deltagere, i både den eksponerede og den ikke-eksponerede gruppe. Enhver indikation af at der er forskel, bør føre til at undersøgelsesresultaterne vurderes med betydelig varsomhed.

*1.7 Er resultaterne (outcomes) klart definerede?*

Når først deltagerne er startet i undersøgelsen, bør de følges til specifikke slutresultater eller til målet for undersøgelsen optræder. I en undersøgelse af fx effekten af fysisk aktivitet på hjertedødsfald blandt midaldrende mænd, skal deltagerne følges enten til død, til en prædefineret alder eller til undersøgelsens afslutning. **Hvis slutresultater (outcomes) og de anvendte kriterier for at måle dem ikke er tydeligt defineret, skal undersøgelsen forkastes.**

*1.8 Er vurderingen af resultater (outcomes) blindet mht. eksponeringsstatus ?*

Hvis personen der analyserer data er blindet mht. deltagerenes eksponeringsstatus, mindskes risikoen for bias på resultaterne. Undersøgelser hvor dette er tilfældet, bør gradueres højere end dem hvor det ikke var tilfældet, eller hvor der ikke var tilstrækkelig blinding.

*1.9 Hvis blinding var umulig, har kendskab til eksponeringsstatus så haft indflydelse på vurderingen af undersøgelsens resultater (outcomes)?*

Blinding kan være umulig i mange kohorteundersøgelser. For at bedømme graden af eventuel bias kan det være formålstjenligt at sammenligne udvalgte målparametre fra dataprocesen i de forskellige grupper, fx hyppigheden af observationerne, hvem der foretog observationerne, detaljeringsgraden og fuldstændigheden af observationerne. Såfremt disse målparametre er sammenlignelige mellem grupperne, er der større sikkerhed for at resultatet er korrekt.

*1.10 Var metoden til at bedømme eksponeringsstatus eller de prognostiske faktorer tilstrækkelig?*

En vel gennemført undersøgelse bør angive, hvorledes graden af eksponering eller tilstedeværelsen af prognostiske faktorer var målt. Uanset hvilke målparametre der er anvendt, må det fremgå tydeligt, om

deltagere har været eller ikke har været eksponeret og omfanget af en evt. eksponering, ligeledes om de frembyder eller ikke frembyder en specifik prognostisk faktor. Klart beskrevne og pålidelige målparametre øger tilliden til undersøgelsens kvalitet.

*1.11 Er der evidens for, at metoden til bedømmelse af resultaterne (outcomes) var troværdig og pålidelig?*

Inddragelse af evidens fra andre kilder eller tidligere undersøgelser, der viser validiteten og troværdigheden af metoden, der er anvendt ved vurdering af resultaterne, øger undersøgelsens kvalitet.

*1.12 Er eksponeringsgrad eller prognostiske faktorer vurderet mere end én gang?*

Pålideligheden til datakvaliteten øges hvis eksponeringsgrad eller tilstedeværelse af prognostiske faktorer er vurderet mere end én gang. Uafhængig vurdering af mere end en forsker (investigator) er ønskeligt.

*1.13 Er de vigtigste confoundere identificeret og medinddraget i tilstrækkelig grad i undersøgelsesdesign og i analyserne?*

Confounding er sløring af en sammenhæng mellem eksponering og resultater (outcomes) af en anden faktor, der er associeret med både eksponering og forsøgsudfald. Muligheden for confounding er en af de vigtigste årsager til, at observationelle undersøgelser ikke er højere gradueret som evidenskilde.

Undersøgelsen bør angive, hvilke mulige confoundere, der er taget i betragtning og hvorledes de er bedømt eller medinddraget i analyserne. Ved en klinisk vurdering skal det vurderes om alle potentielle confoundere er taget i betragtning. Hvis metoderne til bedømmelse af confoundere vurderes som værende utilstrækkelige, skal undersøgelsen nedgraderes eller forkastes afhængig af hvor alvorlig risikoen for confounding synes at være. **En undersøgelse der ikke berører muligheden for confounding skal forkastes.**

*1.14 Er der anvendt ens databehandling i de forskellige grupper?*

For at reducere muligheden for bias, er det vigtigt at vurdere om der er anvendt ens databehandling i gruppen af eksponerede og i gruppen af ikke-eksponerede. **Hvis grupperne er analyseret forskelligt, bør undersøgelsen forkastes med mindre en kvalificeret statistiker kan afgøre at forskellene er tilladelige og giver et troværdigt resultat.**

*1.15 Er der anført sikkerhedsintervaller?*

Sikkerhedsintervaller er den foretrukne metode til angivelse af præcisionen af de statistiske resultater, og de kan anvendes til at differentiere mellem en inkonklusiv undersøgelse (negativt studie) og en

undersøgelse der viser, at der ikke er effekt af behandlingen. Undersøgelser der angiver en enkelt værdi uden beregning af præcisionen, bør vurderes med varsomhed.

#### 1.16 Er der opgivet et mål for goodness-of-fit for eventuelle multivariate analyser?

I nogle undersøgelser anvendes multivariat analyse til at estimere de individuelle effekter af en gruppe af confoundere. Grundlæggende konstrueres en statistisk model, som indeholder den forventede effekt af de udvalgte confoundere og denne model sammenlignes med de aktuelle resultater, for at se hvorledes modellen passer med de faktiske data. I den statistiske model kan individuelle variable ændres for at undersøge effekten af de enkelte confoundere. Anvendelsen af denne form for statistisk analyse, øger pålideligheden til undersøgelsens resultater.

#### 1.17 Er der foretaget korrektion for multiple statistiske tests (hvis relevant)?

De statistiske tests, der anvendes i de fleste undersøgelser, har til formål at teste en enkelt hypotese (undersøgelsens spørgsmål). I nogle tilfælde kan en enkelt undersøgelse analysere en række associationer, og dette kan medføre problemer med falsk positive resultater. En undersøgelse der analyserer et stort antal associationer mellem forskellige eksponeringer og forsøgsudfald (outcomes), bør anvende specielle statistiske metoder. **I disse tilfælde bør en statistiker bedømme den interne validitet af undersøgelsen, før den godtages som evidens.**

**Sektion 2** forholder sig til den generelle metodologiske kvalitet af kohorteundersøgelsen, baseret på svarene i sektion 1, gradueret i tre grader:

++ **Alle eller de fleste** kriterier er opfyldt

Kriterier, der ikke er opfyldt, vil meget sjældent ændre undersøgelsens konklusioner

+ **Nogle** kriterier er opfyldt

De kriterier, der ikke er opfyldt eller grundigt beskrevet, vil sjældent ændre studiets konklusioner

÷ **Få eller ingen** kriterier er opfyldt

Undersøgelsens konklusioner kan meget vel ændres.

Denne graduering, sammenholdt med typen af undersøgelsen, afgør det endelige evidensniveau.

Formålet med de to andre spørgsmål er at sammenfatte Jeres syn på kohorteundersøgelsens kvalitet, og dens anvendelighed på netop Jeres MTV's patientmålgruppe.

**Sektion 3** sammenfatter nøglepunkter om artiklen, som skal indføres i evidenstabellen ved næste trin i processen.

<b>Checkliste 4: Casekontrolundersøgelser</b>	
Forfatter, titel: Tidsskrift, år:	
Checkliste udfyldt af:	
<b>1. INTERN PÅLIDELIGHED</b>	
<i>Evalueringskriterier</i>	<i>I hvor høj grad er kriteriet opfyldt?</i>
1.1 Er der en velafgrænset og relevant klinisk problemstilling?	
<b>UDVÆLGELSE AF DELTAGERE</b>	
1.2 Er syge (cases) og kontrolpersoner taget fra sammenlignelige populationer?	
1.3 Er de samme eksklusionskriterier anvendt for både syge (cases) og kontrolpersoner?	
1.4 Hvor stor er deltagelsesprocenten i hver gruppe (cases og kontrolpersoner)?	
1.5 Sammenlignes deltagere og ikke-deltagere for at klarlægge deres ligheder og forskelle?	
1.6 Er cases klart definerede og adskilte fra kontrolpersoner?	
1.7 Er det tydeligt bevist, at kontrolpersoner ikke er cases?	
<b>VURDERING</b>	
1.8 Er der taget forholdsregler for at forhindre et kendskab til evt. primær eksponering, der kan påvirke vurderingen af cases?	
1.9 Er eksponeringsstatus vurderet på en troværdig og velbegrundet måde?	
<b>CONFOUNDING</b>	
1.10 Er de vigtigste confoundere identificeret og medinddraget i tilstrækkelig grad i undersøgelsesdesign og analyserne?	
<b>STATISTIK</b>	
1.11 Er der anvendt ens databehandlingsmetoder i de forskellige grupper?	
1.12 Er der anført sikkerhedsintervaller?	



1.13	Er der opgivet et mål for goodness-of-fit for eventuelle multivariate analyser?	
1.14	Er der foretaget korrektion for multiple statistiske tests (hvis relevant)?	
<b>2. OVERORDNET BEDØMMELSE AF STUDIET</b>		
2.1	I hvilken grad var undersøgelserne udført for at minimere risikoen for bias eller confounding, og for at etablere en årsagssammenhæng mellem eksponeringsstatus og virkning? <i>Anfør ++, + eller ÷.</i>	
2.2	Med baggrund i kliniske overvejelser, evaluering af metoden og undersøgelsens statistiske styrke, mener du så, at virkningen skyldes undersøgelsens ”intervention”?	
2.3	Er resultatet af undersøgelsen direkte anvendeligt på MTV’ens patientmålgruppe?	
<b>3. BESKRIVELSE AF UNDERSØGELSEN</b>		
3.1	Hvilke eksponeringer eller prognostiske faktorer er evalueret i undersøgelsen?	
3.2	Hvilke udfald (outcome) er vurderet?	
3.3	Hvor mange patienter deltog i studiet? <i>(total og i behandlings- og kontrolgruppen).</i>	
3.4	Hvorledes er effekten målt? Og i hvilken retning gik den målte effekt?	
3.5	Hvad karakteriserer befolkningstypen? (=populationen) <i>(køn, alder, sygdomsprævalens).</i>	
3.6	Hvorfra er forsøgspersonerne rekrutteret? <i>(fx by, land, hospital, ambulatorier, almen praksis, amt).</i>	
3.7	Er der rejst nogen specifikke spørgsmål ved denne undersøgelse? <i>(Anfør generelle kommentarer vedr. resultaterne og deres betydning).</i>	

## Noter til checkliste 4 - Casekontrolundersøgelser

Denne checkliste anvendes til undersøgelser, som er designet til at besvare spørgsmål af typen ”hvilke faktorer forårsagede denne hændelse?”, og inddrager sammenligning af personer med en given tilstand (sygdom) med personer fra samme population, som ikke har tilstanden (raske). Disse undersøgelser starter efter, at tilstanden er opstået, og kan anvendes til at beskrive talrige årsager til en enkelt hændelse. Generelt anvendes undersøgelserne til at beskrive årsagerne til et nyt problem, men kan også anvendes til at evaluere populationsbaserede interventioner, som fx screening.

**Sektion 1** afdækker den interne validitet af artiklen. Det vurderes, om undersøgelsen er udført grundigt, og om udfaldet af undersøgelsen skyldes den behandling eller eksponering, der undersøges. Hvert spørgsmål berører et område af metodologien, som har væsentlig betydning for en undersøgelses konklusioner.

Casekontrolundersøgelser må designes omhyggeligt, men det komplekse design er ofte ikke erkendt af forskerne, hvilket resulterer i mange dårligt udførte casekontrolundersøgelser. Spørgsmålene i checklisten vedrører de hovedpunkter, som en godt designet undersøgelse bør indeholde. Der er enkelte kriterier, som alene bør medføre, at undersøgelsen forkastes. Men en undersøgelse, som ikke omhandler et eller flere af nedennævnte punkter, bør med stor sandsynlighed forkastes.

For hvert spørgsmål skal det vurderes, i hvor høj grad evalueringskriteriet er opfyldt ud fra nedenstående graduering:

1. I høj grad opfyldt
2. Tilstrækkeligt opfyldt
3. Dårligt opfyldt
4. Ikke opfyldt
5. Ikke oplyst
6. Ikke anvendeligt på den aktuelle undersøgelse

### 1.1 Er der en velafgrænset og klinisk relevant problemstilling?

Med mindre en klar og velafgrænset problemstilling er specificeret i artiklen, kan det være vanskeligt at bedømme, i hvor høj grad kriterierne er opfyldt, eller hvor relevant den er i forhold til de problemstillinger, I selv har valgt til MTV'en.

### 1.2 Er syge (cases) og kontrolpersoner taget fra sammenlignelige populationer?

Deltagerne kan udvælges fra målpopulationen (*target population*; alle individer, som undersøgelsesresultatet kan anvendes på), kildepopulationen (*source population*; en defineret undergruppe af målpopulationen, hvorfra deltagerne udvælges) eller fra en kandidatpopulation (en veldefineret og afgrænset gruppe udvalgt fra kildepopulationen). Det er vigtigt, at de to grupper, der udvælges til sammenligning, er så ens som mulig mht. alle karakteristika, på nær deres eksponeringsstatus eller tilstedeværelsen af en specifik prognostisk faktor eller markør, der er relevante for den undersøgte problemstilling. **Hvis undersøgelsen ikke indeholder klare definitioner af baggrundspopulationen, skal den forkastes.**

### 1.3 Er de samme eksklusionskriterier anvendt for både syge (cases) og kontrolpersoner?

Alle selektions- og eksklusionskriterier skal anvendes ens på syge (cases) og kontrolpersoner. Hvis dette ikke er tilfældet, kan der opstå betydelig bias i undersøgelsen.

### 1.4 Hvor stor er deltagelsesprocenten i hver gruppe (cases og kontrolpersoner)?

Det er væsentligt at klarlægge forskelle mellem risikopopulationen og deltagerne, idet de kan have indflydelse på undersøgelsens troværdighed. Deltagelsesprocenten kan beregnes som antal deltagere i undersøgelsen i forhold til antallet i kandidatpopulationen. Beregningen bør være særskilt for cases og kontrolpersoner. Ved lav deltagelsesprocent eller ved store forskelle mellem de to grupper, er undersøgelsen mindre troværdig. I disse tilfælde bør undersøgelsen nedgraderes, **eventuelt forkastes hvis forskellene er betydelige.**

### 1.5 Sammenlignes deltagere og ikke-deltagere for at klarlægge deres ligheder og forskelle?

Selvom deltagelsesprocenterne er sammenlignelige og acceptable, kan de udvalgte grupper af cases og kontrolpersoner adskille sig betydeligt fra baggrundspopulationen. En velgennemført casekontrolundersøgelse gennemgår udvalgte personer fra de ikke-deltagende i baggrundspopulationen for at sikre, at deltagerne er repræsentative.

### 1.6 Er syge (cases) klart definerede og adskilte fra kontrolpersoner?

Metoden til at udvælge cases er væsentlig for undersøgelsens troværdighed. Forskeren må sikre sig, at cases virkelig er syge, og må afbalancere dette med sikkerheden for, at cases er repræsentative for risikopopulationen. **Problemerne vedrørende deltagerudvælgelse er meget komplekse, og bør om muligt gennemgås af en person med stort kendskab til casekontrolundersøgelser.** Hvis undersøgelsen ikke forklarer hvorledes cases blev udvalgt, er det formentlig sikrest at forkaste undersøgelsen som evidenskilde.

*1.7 Er det tydeligt bevist, at kontrolpersoner ikke er syge (cases)?*

Lige så væsentligt det er at være sikker på, at syge virkelig har sygdommen, lige så vigtigt er det, at kontrolpersonerne ikke har den undersøgte sygdom. Kontrolpersonerne bør udvælges således, at oplysninger om eksponeringsstatus kan fremskaffes og vurderes ved samme metode som de syge. **Hvis metoden til udvælgelse af kontrolgruppen ikke er beskrevet, bør undersøgelsen forkastes. Hvis der er anvendt forskellige metoder til udvælgelse af cases og kontrolpersoner, bør undersøgelsen om muligt gennemgås af en person med stort kendskab til casekontrolundersøgelser.**

*1.8 Er der taget forholdsregler for at forhindre kendskab til evt. primær eksponering, der kan påvirke inklusionen af cases?*

Hvis der er mulighed for, at inklusionen af cases kan påvirkes af kendskab til eksponeringsstatus, er der sandsynligvis bias i de beregnede associationer. En velgennemført undersøgelse bør inddrage dette aspekt ved design af undersøgelsen.

*1.9 Er eksponeringsstatus vurderet på en troværdig og velbegrundet måde?*

Medinddragelse af evidens fra andre kilder eller tidligere undersøgelser understøtter troværdigheden og pålideligheden af vurderingsmetoderne. Ligeledes øges undersøgelsens kvalitet ved anvendelse af anerkendte målemetoder.

*1.10 Er de vigtigste confoundere identificerede og medinddraget i tilstrækkelig grad i undersøgelsesdesign og analyser?*

Confounding er en forvrængning af sammenhængen mellem eksponering og resultat (outcome) via en anden faktor, der er associeret med både eksponering og resultat (outcome). Muligheden for confounding er en af de vigtigste årsager til, at observationelle undersøgelser ikke er højere gradueret som evidenskilde. Undersøgelsen bør angive, hvilke mulige confoundere, der er taget i betragtning, og hvorledes de er medinddraget i analyserne. Der skal anlægges en klinisk synsvinkel, når det skal bedømmes, om alle potentielle confoundere er taget i betragtning. Hvis metoderne til bedømmelse af confoundere vurderes som værende utilstrækkelige, skal undersøgelsen nedgraderes eller forkastes

afhængig af, hvor alvorlig risikoen for confounding synes at være. **En undersøgelse, der ikke berører muligheden for confounding, skal forkastes.**

*1.11 Er der anvendt ens databehandlingsmetoder i de forskellige grupper?*

For at få sammenlignelige data, er det vigtigt at vurdere, om der er anvendt ens databehandling i gruppen af eksponerede og i gruppen af ikke-eksponerede. **Hvis grupperne er analyseret forskelligt, bør undersøgelsen forkastes, med mindre en kvalificeret statistiker kan afgøre, at forskellene er tilladelige og giver et troværdigt resultat.**

*1.12 Er der opgivet sikkerhedsintervaller?*

Sikkerhedsintervaller er den foretrukne metode til angivelse af præcisionen af de statistiske resultater, og de kan anvendes til at differentiere mellem en inkonklusiv undersøgelse (negativt studie) og en undersøgelse der viser, at der ikke er effekt af behandlingen. Undersøgelser, der angiver en enkelt værdi uden beregning af præcisionen, bør vurderes med varsomhed.

*1.13 Er der opgivet et mål for goodness-of-fit for eventuelle multivariate analyser?*

I nogle undersøgelser anvendes multivariate analyse til at estimere de individuelle effekter af en gruppe af confoundere. Grundlæggende konstrueres en statistisk model, som indeholder den forventede effekt af de udvalgte confoundere, og denne model sammenlignes med de aktuelle resultater for at, se hvorledes modellen passer med de faktiske data. I den statistiske model kan individuelle variable ændres for at undersøge effekten af de enkelte confoundere. Anvendelsen af denne form for statistisk analyse øger pålideligheden af undersøgelsens resultater

*1.14 Er der foretaget korrektion for multiple statistiske tests og en vurdering af disse (hvis relevant)?*

De statistiske tests, der anvendes i de fleste undersøgelser, har til formål at teste en enkelt hypotese (undersøgelsens spørgsmål). I nogle tilfælde kan en enkelt undersøgelse analysere en række associationer, og dette kan medføre problemer med falsk positive resultater. En undersøgelse, der analyserer et stort antal associationer mellem forskellige eksponeringer og forsøgsudfald (outcomes), bør anvende specielle statistiske metoder. **I disse tilfælde bør en statistiker bedømme den interne validitet af undersøgelsen, før den godtages som evidens.**

**Sektion 2** forholder sig til den generelle metodologiske kvalitet af casekontolundersøgelsen, baseret på svarene i sektion 1, graderet i tre grader:

++ **Alle eller de fleste** kriterier er opfyldt.

Kriterier, der ikke er opfyldt, vil meget sjældent ændre undersøgelsens konklusioner.

+ **Nogle** kriterier er opfyldt.

De kriterier, der ikke er opfyldt eller grundigt beskrevet, vil sjældent ændre studiets konklusioner.

÷ **Få eller ingen** kriterier er opfyldt.

Undersøgelsens konklusioner kan meget vel ændres.

Denne graduering, sammenholdt med typen af undersøgelsen, afgør det endelige evidensniveau.

Formålet med de to andre spørgsmål er at sammenfatte jeres syn på casekontolundersøgelsens kvalitet og dens anvendelighed på netop jeres MTV's patientmålgruppe.

**Sektion 3** sammenfatter nøglepunkter om artiklen, som skal indføres i evidenstabellen ved næste trin i processen.

# Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger

Anbefaling	Evidensniveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

Til alle læger  
i Sønderjylland

26. november 2010.  
Klinisk Kemisk Afdeling, SHS

**Giv gerne D-vitamin tilskud, men undlad at måle P--25-Hydroxy-Vitamin D3+D2 (eller til kun serum koncentrationen een gang dvs. oftest ikke kontrolmåling).**

Fjern venligst P--25-Hydroxy-Vitamin D3+D2 analysen fra alle dine almene analyseprofiler.

**Ikke indikation for måling af P--25-Hydroxy-Vitamin D3+D2:**

Ældre, muskelsvage, gravide, mørklødede, tilslørede, patienter, der finder koncentrationen interessant, kronisk syge. Disse patienter kan evt. anbefales D-vitamin tilskud 20 - 25 µgram/dag til voksne og det halve til børn. Der kan ofte pauseres i sommerhalvåret. Tabletterne fås i supermarkedet.

**Indikation for måling af P--25-Hydroxy-Vitamin D3+D2:**

Mistanke om osteoporose, malabsorption eller atypisk kost, udredning af calciumstofskiftet, behandling med leverenzyminducerende medicin især antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, primidon, fenemal, topiramat og evt. felbamat), sjældne medfødte sygdomme, (svær nyre- eller leversygdom udviser specielle forhold; disse patienter kontrolleres på sygehuset).

PS.: For 5 år siden var D-vitamin-analysetallet under 2000 pr. år. I 2010 forventes ca. 36.000 analyser i Sønderjylland. Mere end 90 % er fra praksis. Analysetallet skal halveres, og sker det ikke, kan vi deværre blive nødt til at lukke for praksisrekvisition ('kun efter aftale') i sommerhalvåret 1/5 - 1/11.

Litteratur: [Smith E. Brot C. Ugeskr Læger 2010;172\(21\):1628f.](#)