

Systematiske oversikter og epidemiologisk forskning

Inger Natvig Norderhaug^{1,2}

1) Avdeling for kunnskapsoppsummering, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

2) Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø

E-post: inn@kunnskapssenteret.no Telefon: 93 29 28 95

SAMMENDRAG

En god helsetjeneste forutsetter god kunnskap som grunnlag for de valg som gjøres. Systematiske oversikter som sammenfatter tilgjengelig forskningsbasert kunnskap er en viktig del av beslutningsgrunnlaget, enten det er snakk om effektene av tiltak, hvorfor sykdom oppstår, diagnostikk, prognose, eller hvordan sykdom oppleves for dem som rammes.

Systematiske oversikter er blitt en vel anerkjent kilde for kunnskap om effekt av helsetiltak, med bred internasjonal enighet om metodene som bør benyttes ved utvikling av slike oversikter. Når det gjelder systematiske oversikter for å sammenfatte resultater fra epidemiologisk forskning på årsaksspørsmål er erfaringene langt mindre.

Samtidig som systematiske oversikter over epidemiologiske studier i større grad bør inngå i beslutningsprosesser, er det et betydelig behov for metodeutvikling. Dette gjelder særlig kriterier for vurdering av kvalitet på epidemiologiske studier, metoder for sammenfatning av resultater i metaanalyser og kriterier for å gradere tillit til de endelige estimatene. Publikasjonsskjvheter er en utfordring for all forskning, og det er behov for initiativ for å sikre bedre rapportering av funn fra epidemiologiske studier, blant annet publisering av studieprotokoller.

Norderhaug IN. **Systematic reviews of epidemiological research.** *Nor J Epidemiol* 2013; 23 (2): 125-130.

ENGLISH SUMMARY

In health care, good knowledge is key to sound decision making. Good management of knowledge can be achieved through systematic reviews for various questions including the effects of health care interventions, causes of disease, how to best diagnose diseases, prognosis, as well as people's experiences from living with disease.

Systematic reviews are well recognized and valued resources to inform decisions regarding health care interventions. Furthermore there is broad international consensus on methods for conducting systematic reviews on the effects of health care interventions. Although the need for systematic reviews is recognized also for epidemiological questions, such as the causes of disease, the level of experience in this area is far less than for systematic reviews on the effects of interventions.

Thus, alongside the need for better integration of systematic reviews in epidemiology into health care decision making processes, methodological developments are needed, particularly on how to assess the quality of epidemiological studies, methods for combining the results in meta-analyses, and criteria for grading our confidence in the final estimates.

Publication bias is a problem in all research, and initiatives are needed to improve planning and reporting of epidemiological studies, such as publication of study protocols.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution Licence, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

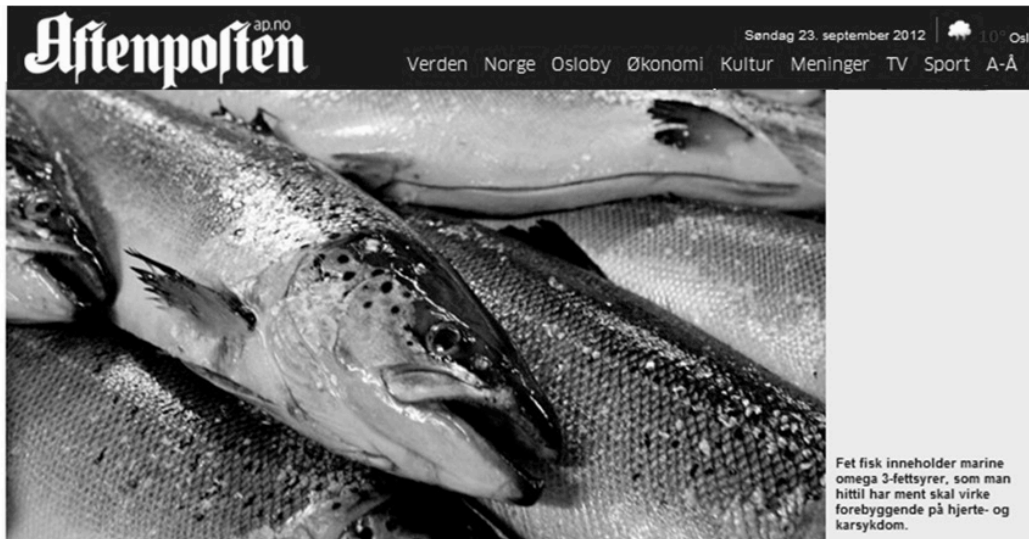
INNLEDNING

Systematiske oversikter er vel anerkjent som kilde for god kunnskap om effekt av helsetiltak (1). Hver dag publiseres rundt 11 nye systematiske oversikter, de fleste omhandler spørsmål om effekt av helsetiltak (2). Følgelig har vi betydelig erfaring med hvordan slike oversikter kan utarbeides for å støtte beslutninger som gjelder effekt av helsetiltak. En gjennomgang av publiserte systematiske oversikter viste at i overkant av 70% av dem dreide seg om effekt av helsetiltak (3).

Men helsetjenesten favner bredere enn dette, og har mange flere spørsmål om helse enn hvorvidt et tiltak

virker: Hvorfor oppstår sykdom, hvordan diagnostisere sykdom, hvordan utvikles sykdom og hvordan oppleves sykdom for de som rammes? Både befolkningen og beslutningstakere i helsetjenesten har behov for god og pålitelig informasjon, også i slike spørsmål.

Tradisjonelt regnes randomiserte kontrollerte studier for å være det studiedesignet som er best egnet til å studere effekt av helsetiltak. Mens epidemiologiske studier (for eksempel kohort- eller kasus-kontrollstudier) er mest velegnet for å studere hvorfor en sykdom oppstår og hvordan den utvikler seg. I virkeligheten er ikke bildet så svart-hvitt. Epidemiologiske studier kan også være viktige for å belyse spørsmål om



Omega-3 hjelper ikke hjertet likevel

Tidens største analyse av omega-3-forskning slår beina vekk under påstanden om at fiskeolje forebygger hjerte- og karsykdom.

Figur 1. Oppslag i Aftenpostens nettutgave, 23.12.2012.

effekt av tiltak. Forståelse av hvilke type studier som best kan besvare ulike spørsmål, og hvordan resultater fra ulike studier kan sammenfattes på best mulig måte, er derfor viktigere enn å skille mellom ulike forskningstradisjoner.

Betydningen av kosthold og spesifikke kostholdskomponenter som vitaminer, mineraler og fettsyrer for sykdomsrisiko har vært gjenstand for betydelig forskning, både epidemiologiske studier og randomiserte kontrollerte forsøk. Fordelene med epidemiologiske studier er muligheten for å studere effekt av naturlig eksponering og lang oppfølgingstid. Fordelen med randomiserte kontrollerte studier er langt større grad av kontroll med mulige feilkilder. I begge kategorier av studier har resultatene vært vanskelige å tolke, på grunn av systematiske og/eller tilfeldige feilkilder (4). Resultatene har til dels gitt helt motstridende svar på viktige spørsmål, som for eksempel: Vil kostholdstilskudd med antioksidanter forebygge kreft eller øke risiko for utvikling av kreft (5,6)? Vil inntak av omega 3-fettsyrer redusere risiko for hjerte-karsykdom (7)? De sprikende resultatene fra enkeltstudier forvirrer (figur 1) og viser hvor viktig det både er med 1) godt gjennomførte studier og 2) systematiske oversikter som sammenfatter gjeldende kunnskap – både av epidemiologiske og randomiserte kontrollerte studier (7,8).

Selv om det utarbeides systematiske oversikter over epidemiologiske studier, er erfaringen på dette feltet betydelig mindre enn for systematiske oversikter over effektstudier, og følgelig er de metodologiske utfordringene i mindre grad evaluert (3). I en gjennomgang av publiserte systematiske oversikter fant man at 71%

omhandlet effekt av tiltak, 8% diagnostiske metoder, 13% epidemiologiske problemstillinger og 15% andre spørsmål. I omkring en tredel av de epidemiologiske systematiske oversiktene var resultatene sammenfattet i en metaanalyse (3).

METODER FOR SYSTEMATISKE OVERSIKTER MED EPIDEMIOLOGISKE STUDIER

Den metodologiske tilnærmingen som ligger til grunn for systematiske oversikter skal bidra til å redusere risiko for bias (skjevheter) a) når man identifiserer studier, b) velger ut studier, c) kvalitetsvurderer studier, d) sammenfatter resultatene og e) formidler tillit til de samlede resultatene. Et sentralt spørsmål er hvorvidt metodene som brukes for å utarbeide systematiske oversikter over effektstudier også kan anvendes i systematiske oversikter over epidemiologiske studier.

Cochranehåndboka er eneste felles internasjonale håndbok for forfattere av systematiske oversikter, og er i første rekke utviklet for systematiske oversikter om effektspørsmål (8). Noen felles internasjonal metode-tilnærming for systematiske oversikter som omhandler epidemiologisk forskning er vi ikke kjent med. Men enkelte organisasjoner som utarbeider anbefalinger og retningslinjer har utgitt egne metodebøker, for eksempel har det engelske National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en metodebok for retningslinjer innen folkehelse (9), og European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) har utgitt en metodebok for arbeid med infeksjonsforebyggende tiltak (10).

PRISMA statement er en sjekklister for systematiske oversikter og metaanalyser av randomiserte kontrollerte studier, men kan også benyttes for andre type studier (11). Denne er egentlig utarbeidet som en sjekklister for fagfelleevaluering av systematiske oversikter, men kan også anvendes som en veiledning for forfattere som utarbeider en systematisk oversikt.

MOOSE guideline som ble publisert i 2000 gir anbefalinger om hvordan systematiske oversikter med metaanalyser av observasjonsstudier bør rapporteres (12). Målsetningen er å bidra til bedre rapportering av slike systematiske oversikter. MOOSE guideline kan benyttes som veileder når forskere arbeider med metaanalyser av observasjonsstudier.

Hovedprinsippene for utarbeiding av en systematisk oversikt, uavhengig av tema eller forskningsstradisjon er følgende:

1. definere problemstilling
2. avklare hvilke forskningsstudier som er relevante for å besvare spørsmålet
3. beskrive hvordan denne forskningen vil bli identifisert
4. beskrive hvordan kvaliteten på relevante studier vil bli vurdert
5. beskrive hvordan kunnskapsgrunnlaget fra de ulike forskningsstudiene skal sammenfattes
6. beskrive hvilken tillit man har til estimatene fra den samlede dokumentasjonen

HVA ER PROBLEMSTILLINGEN OG HVILKE FORSKNINGSTUDIER ER MEST RELEVANT FOR Å BESVARE SPØRSMÅLET?

Første trinn i en systematisk oversikt er å beskrive problemstillingen og hvordan denne vil bli løst. Her er det i prinsippet ingen forskjell om en systematisk oversikt omhandler effektstudier eller epidemiologiske studier. Det er vanlig at problemstillingen beskrives i et såkalt PICO-format: Population – Intervention – Comparator – Outcome. For epidemiologiske studier vil en som oftest bytte ut *intervensjon* med *eksposisjon*.

Hvilke type studier som er relevante å inkludere bør også beskrives, for eksempel om man kun vil inkludere prospektive kohortstudier. Det er viktig at dette er godt planlagt på forhånd, slik at ikke funn fra bestemte studier påvirker de valgene man gjør underveis i prosessen.

SØK ETTER RELEVANTE STUDIER

Vesentlig for alle systematiske oversikter er å finne så mange relevante studier som mulig, publiserte så vel som upubliserte. I praksis lages omfattende søkestrategier som skal favne temaet for oversikten, og de studietypene som skal inkluderes. Den tematiske delen av søket er i prinsippet lik for systematiske oversikter over effektstudier og systematiske oversikter over epidemiologiske studier. Men ofte kan det være aktuelt

å bruke søkefiltre for å avgrense antall treff i de ulike databasene. Det finnes godt testede søkefiltre for randomiserte kontrollertes studier. Det finnes også ulike søkefiltre for observasjonsstudier men erfaringen med bruken av disse er betydelig mindre (13).

UTVELGELSE AV RELEVANTE STUDIER

Utvelgelse av relevante studier bør følge samme prinsipp uavhengig av hva slags type systematisk oversikt det er snakk om: Forhåndsdefinerte kriterier for hvilke studier som er relevante å ta med, to uavhengige forskere som velger ut studier og en prosess for å håndtere eventuell uenighet.

KVALITETSVURDERING AV INKLUDERTE STUDIER

Klare kriterier for vurdering av kvalitet på inkluderte studier er en viktig del av en systematisk oversikt, og det finnes en rekke ulike verktøy for kvalitetsvurdering (8,14,15). Mens det finnes gode validerte verktøy for vurdering av kvalitet for effektstudier, som for eksempel ”risk of bias tool” fra Cochrane handbook, er bildet langt mer brokete for kvalitetsvurdering av observasjonsstudier. Selv om en rekke slike verktøy er tilgjengelige, er få av disse validerte (14). En systematisk gjennomgang av kvalitetsvurderingsverktøy for observasjonsstudier fra 2007 fant fram til 86 stykker (15). Noen er sjekklister, noen er skalaer, noen er generiske, mens andre er tilpasset en bestemt problemstilling eller systematisk oversikt. I tillegg finnes det sjekklister tilpasset spesielle studiedesign (kohort, kasus-kontroll og tversnittsstudier). De fleste av verktøyene for kvalitetsvurdering dekker feilkilder som kan oppstå ved rekruttering av deltagere, måling av variabler, frafall, konfundere og ”recall bias”. Mange av verktøyene gir en overordnet summeringsskår for kvalitet, noe som er problematisk fordi det ikke er opplagt hvordan ulike domener bør vektles i en slik samleskår. Det er behov for mer forskning om forholdet mellom de ulike parametere som inngår i en kvalitetsvurdering av ulike epidemiologiske studier (10,15).

I Cochranehåndboka gis det ingen anbefaling om hvilket verktøy som bør brukes for å vurdere kvaliteten på observasjonsstudier, men det anbefales at man følger domenene i Risk of bias-verktøyet som benyttes for effektstudier (8). I tillegg fremheves Newcastle Ottawa- og Downs and Black-sjekklister for kvalitetsvurdering av ikke-randomiserte studier, når denne type studier skal brukes i systematiske oversikter om effekt av tiltak.

SAMMENFATTING AV RESULTATER

Resultater i en systematisk oversikt kan sammenfattes deskriptivt eller statistisk. I prinsippet gjøres alltid en deskriptiv vurdering av den samlede dokumentasjonen. Om det vurderes som hensiktsmessig ut fra datagrunn-

laget kan man kombinere resultatene fra flere studier matematisk og generere et samleestimat (16). Dette kan gi et mer presist estimat enn estimatene fra hver enkeltstudie. Ulempen er at det kan være større underliggende forskjeller mellom studiene (heterogenitet) enn det kan synes som. I alle metaanalyser, enten det dreier seg om effektstudier eller epidemiologiske studier, er spørsmålet om heterogenitet essensielt. Ved høy heterogenitet kan det være problematisk å sammenfatte studiene i en metaanalyse. Samtidig er det fullt mulig å utforske mulige årsaker til heterogenitet, for eksempel gjennom subgruppeanalyser. Fordi epidemiologiske studier kan ha ulike metodiske tilnærminger for å håndtere seksjonsskjevheter og konfundere, kan det være særlige utfordringer med tanke på heterogenitet mellom studiene.

Det er flere utfordringer knyttet til ulik kvalitet på studiene som en må være oppmerksom på i metaanalyser av observasjonsstudier. For eksempel vil små studier med omfattende informasjon om konfundere kunne "drukne" i data av fra store studier av betydelig dårligere kvalitet. Subanalyser av studier basert på kvalitetsvurdering kan bidra til å synliggjøre om eventuelle forskjeller påvirker de samlede estimatene i en metaanalyse, og anbefales fremfor å vekte studier etter kvalitetsvurdering (8,12).

Cochranehåndboka gir følgende anbefalinger for metaanalyser av ikke-randomiserte studier, og selv om dette er med tanke på beregning av effekt av helse-tiltak, er det god grunn til å følge disse rådene også ved metaanalyser av epidemiologiske studier for andre spørsmål (for eksempel om årsaker til sykdom) (8):

- ikke kombiner data fra studier med ulik design
- bruk estimater fra modeller som har justert for flest mulig variabler
- bruk estimater fra modeller som forfatterne beskriver som de primære analysene
- bruk estimater fra modeller som inneholder størst antall konfundere

PUBLIKASJONSSKJEVHETER

En forutsetning for å ha tillit til estimatene fra en systematisk oversikt er at alle relevante studier og analyser er tatt med. Publikasjonsskjevhet er et problem både for effektstudier og for epidemiologiske studier. Det er velkjent at positive funn rapporteres oftere enn negative funn, og at signifikante funn rapporteres oftere enn ikke-signifikante funn (17-19). Det tar i gjennomsnitt ni år fra en studie er publisert som et abstrakt til den foreligger i artikkels form, og i løpet av prosessen har halvparten av studiene havnet i skuffen (20). En metaanalyse gjør det mulig å analysere om publikasjonsskjevheter er et problem, gjennom et såkalt Funnel plot. For at resultatene skal være mulige å tolke forutsettes det imidlertid at analysene inkluderer minst ti studier (8). Det all grunn til å tro at publikasjonsskjevheter også er et problem innen epidemiologisk forskning,

der store datamaterialer blir brukt til omfattende analyser. Det er ofte liten innsikt i hvilke analyser som var planlagte på forhånd og hvilke som er "datadrevne". Verken forskere eller tidsskriftsredaktører synes det er særlig spennende å fortelle verden at en eksponering ikke var assosiert med noe som helst, for eksempel.

Publisering av studieprotokoller er eneste løsning på dette problemet, og Verdens helseorganisasjon (WHO) har lagt til rette for publisering av studieprotokoller for kliniske studier i sin database (21). Mange tidsskrifter forutsetter at slike protokoller er publisert før de vil akseptere en artikkel, men dette gjelder først og fremst for randomiserte kontrollerte studier. Et lignende initiativ for observasjonsstudier kan bidra til mer åpenhet om hvilke analyser det var lagt opp til på forhånd, og forhåpentligvis gi mer åpenhet om mulige publikasjonsskjevheter.

GRADERING AV TILLIT TIL RESULTATENE

Systematiske oversikter og metaanalyser synliggjør hva man vet og ikke vet om effekt av et tiltak, eller helserisiko knyttet til en eksponering eller en bestemt egenskap (for eksempel en genmutasjon). Lang erfaring i bruk av systematiske oversikter har vist at det i tillegg til å konkludere om et tiltak er nyttig også er behov for å synliggjøre hvor mye man kan stole på om denne konklusjonen (22). GRADE er utviklet for å kunne gi anbefalinger om effekt av helsetiltak; vi kjenner ikke til noe tilsvarende system for å gradere tillit til estimat fra epidemiologiske studier for årsaksspørsmål. En rapport fra ECDC konkluderer med at det er behov for robuste kriterier, gjerne basert på GRADE-prinsippene for å synliggjøre hvor solid dokumentasjonen bak en anbefaling er (10).

STANDARDE FOR RAPPORTERING AV STUDIER

Systematiske oversikter kan bare generere solide resultater dersom det foreligger solid forskning. Utvikling av standarder for rapportering av randomisert kontrollerte studier (CONSORT) har vært av betydning både for å stimulere til at det gjennomføres bedre studier og ikke minst at rapporteringen av studiene er blitt bedre (23). Den første CONSORT-sjekklisten ble publisert i 1996, mens en tilsvarende sjekkliste for observasjonsstudier (STROBE) først kom i 2007 (24). STROBE-retningslinjene har sjekkliste for kohort-, kasus-kontroll- og tverrsnittstudier.

DISKUSJON

Den enorme mengden studier som publiseres innen epidemiologisk forskning bidrar til at enhver påstand om sammenhenger mellom en mulig risikofaktor og et helseutfall kan finne støtte i forskningen, og til at det er en betydelig utfordring å holde seg oppdatert. Det er derfor behov for systematiske oversikter over epide-

miologiske studier som kan bidra til å avklare kunnskapsstatus.

Systematiske oversikter over epidemiologiske studier kan bidra til bedre informasjon til befolkningen og beslutningstakere, og være viktige for utformingen av en god helsetjeneste. Selektiv bruk av enkeltstudier kan gi høyst misvisende informasjon, som vist i en omfattende analyse av epidemiologiske studier om sammenhengene mellom ulike biomarkører og sykdomsrisiko (25). Her fant forfatterne at de mest siterte studiene ofte rapporterte betydelig høyere risikoestimer enn metaanalyser gjorde. For eksempel var den relative risikoen for type 2 diabetes ved genmutasjon i PPAR2 genet beregnet til 4,55 (95% KI 1,23-20,29) i den mest siterte studien, mens den kun var 1,18 (95% KI 1,11-1,25) i en metaanalyse. For befolkningen og beslutningstakere er mest mulig korrekt informasjon om risiko avgjørende når det skal velges mellom forskjellige forebyggende tiltak.

Publikasjonsskjevheter er en trussel mot et helhetlig kunnskapsbilde – selve målsetningen med en systema-

tisk oversikt. Ikke alle tidsskrifter er så pågående som for eksempel Lancet nylig var for å sørge for at også de ikke-signifikante funnene fra verdens største randomiserte kontrollerte studie ble publisert (26). Forfatterne av studien trengte både tid, motivasjon og kanskje også et lite spark bak for å skrive sammen resultatene de egentlig var skuffet over. Dette illustrerer hvorfor registrering av planlagte studieprotokoller er særdeles viktig for å møte problemene med publikasjonsbias, også for epidemiologiske studier. Mange tidsskrifter aksepterer også studieprotokoller som publikasjoner.

For å kunne utarbeide gode systematiske oversikter og metaanalyser er det viktig med godt validerte metoder for kvalitetsvurdering og sammenfatning av studier. For epidemiologiske studier er det et åpenbart behov for utviklingsarbeid på dette feltet, uten at det bør være til hinder for at det også nå utarbeides flere systematiske oversikter over epidemiologisk forskning. Erfaringene blant annet fra Cochrane-samarbeidet, har vist at metodeutvikling og utarbeiding av systematiske oversikter med stort hell kan foregå parallelt.

REFERANSER

1. Jamtvedt G. Systematiske oversikter om effekt av tiltak. *Norsk Epidemiologi* 2013; **23**: 119-124.
2. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med* 2010; **7**: e1000326.
3. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med* 2007; **4**: e78.
4. Gann PH. Randomized trials of antioxidant supplementation for cancer prevention: first bias, now chance – next, cause. *JAMA* 2009; **301**: 102-3.
5. Mannisto S, Yaun SS, Hunter DJ, et al. Dietary carotenoids and risk of colorectal cancer in a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Epidemiol* 2007; **165**: 246-55.
6. Miller ER, III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 37-46.
7. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; **345**: e6698.
8. Higgins JP, Green T (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. Cochrane Collaboration, 2011.
9. NICE. Methods for the development of NICE public health guidance (3. utg.). London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2013.
10. How to assess the best available evidence when time is limited and there is a lack of sound evidence. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; **62**: e1-34.
12. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; **283**: 2008-12.
13. Search filters for observational studies [Database], *Center for reviews and dissemination (CRD)*. www.york.ac.uk/inst/crd/intertasc/observational.htm (22.08.13).
14. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003; **7**: iii-x, 1-173.
15. Sanderson S, Tatt ID, Higgins JP. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol* 2007; **36**: 666-76.
16. Smedslund G. Metaanalyse. *Norsk Epidemiologi* 2013; **23**: 147-149.
17. Luijendijk HJ, Koolman X. The incentive to publish negative studies: how beta-blockers and depression got stuck in the publication cycle. *J Clin Epidemiol* 2012; **65**: 488-92.

18. Siddiqi N. Publication bias in epidemiological studies. *Cent Eur J Public Health* 2011; **19**: 118-20.
19. Sune P, Sune JM, Montoro JB. Positive outcomes influence the rate and time to publication, but not the impact factor of publications of clinical trial results. *PLoS One* 2013; **8**: e54583.
20. Hopewell S, Clarke M, Stewart L, Tierney J. Time to publication for results of clinical trials. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007 (2): MR000011.
21. International Clinical Trials Registry Platform [Database]. World health organisation. <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx> (22.08.13).
22. Vist GE, Sæterdal I, Vandvik PO, Flottorp SA. Gradering av kvaliteten på dokumentasjonen. *Norsk Epidemiologi* 2013; **23**: 151-156.
23. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996; **276**: 637-9.
24. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007; **4**: e297.
25. Ioannidis JP, Panagiotou OA. Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles and in subsequent meta-analyses. *JAMA* 2011; **305**: 2200-10.
26. Garner P, Taylor-Robinson D, Sachdev HS. DEVTA: results from the biggest clinical trial ever. *Lancet* 2013; **381**: 1439-41.