



Gustaf Edgren
 Post doc, institutionen för medicinsk epidemiologi
 och biostatistik
 AT-Läkare, Karolinska Sjukhuset, Solna
gustaf.edgren@ki.se



Upplägg

Hur vet vi egentligen vad vi vet?	60 min
<i>Paus</i>	20 min
Vad beror skillnaden på?	60 min



Studiedesign

... eller, hur vet vi egentligen det vi vet?



**MÅSTE MAN BLI
 FORSKARE BARA
 FÖR ATT MAN VILL
 BLI LÄKARE?**



Disposition

- Bakgrund
- Studiedesign
 - Experiment
 - Observationsstudier



Studiedesign – två huvudtyper

Experiment	Observationsstudier
"Change the state of nature and observe the effects"	"Observe nature as it is"

Exempel – skörbjugg

”Bristsjukdom som uppstår till följd av för lågt intag av C-vitamin och bland annat leder till slemhinne-blödningar”



From "Fundamentals of Clinical Microbiology" by R. L. Murray copyright 1990 by Harper & Row Publishers, N.Y.
Fig. 2-5 Periodontal disease seen in scurvy.

Skörbjugg

- Känt sedan medeltiden
- Länge påtagligt problem vid upptäcktsresor
→80% besättningen vid Magellans världsomsegling dog av skörbjugg
- Orsaken uppdagades av den Skotske marinläkaren James Lind år 1747 och publicerades 1753

Skörbjugg och C-vitamin

- James Lind observerade att vid Lord Ansons världsomsegling avled 380 av 510 män i besättningen av skörbjugg (sic!)
- Han började med att göra en systematisk översikt av litteraturen
- Sedan utförde han en kontrollerad studie (den första) där han testade 6 olika behandlingar på 12 sjömän som alla drabbats av skörbjugg

Skörbjugg och C-vitamin

- Alla 12 sjömännen fick samma mat och bodde ihop
→2 fick en pint havsvatten per dag
→2 fick 25 huttar var av *elixir vitriol* (!)
→2 fick en liter cider om dagen
→2 fick 2 skedar vinäger dagligen
→2 fick 2 apelsiner och 1 citron var dag
→2 fick en blandning av muskot, vitlök och lite annat smått och gott

Skörbjugg och C-vitamin

”The consequence was that the most sudden and visible good effect were perceived from the use of oranges and lemons”

Skörbjugg och C-vitamin – Linds slutsats?

- Insiktsfullt nog drog Lind slutsatsen att, studien är för liten och måste upprepas av andra forskare



Medicinska experiment

- James Lind utförde den första kliniska prövningen, men hur gör man medicinska experiment idag?

Typer av medicinska experiment

- Okontrollerade försök
- Kontrollerade försök/prövningar
- Randomiserade kontrollerade försök/prövningar
- *Variationer...*

Okontrollerade försök


- Vid ett okontrollerat försök jämför man symtom eller dylikt före och efter insättande av en ny behandling
- Varje studiedeltagare jämförs därmed med sig själv, före den insatta behandlingen (eller med förväntade värden)

Okontrollerade försök – problem

- Naturlig sjukdomsvariation
- Spontant tillfrisknande
- Placebo
- Försöksledaren/forskarens önskemål

Kontrollerade (ickerrandomiserade) försök

- Istället för att jämföra besvär före och efter insättande av behandling, jämförs olika patientgrupper som erhåller olika behandling
- Patienterna fördelas i grupperna på ett ej slumpmässigt sätt (exempelvis patientens eget önskemål)
- Kan vara relevant när randomisering inte är möjlig eller önskvärd

 Karolinska Institutet

Kontrollerade försök – problem?

- Svårt att fördela patienterna till de olika behandlingsgrupperna så att prognosen/symtomen blir lika
- Patientens eller forskarens önskemål för den enskilda patienten är ofta kopplat till patientens prognos/symtom
- Därför fördelar vi patienterna slumpmässigt, vi randomiserar

 Karolinska Institutet

Randomiserade kontrollerade försök


- Utvidgning av det "vanliga" kontrollerade försöket
- Patienterna fördelas till olika behandlingsgrupper med lottens hjälp
- Därmed skapas jämförbara grupper med hänsyn tagen till såväl kända som okända "förvillelsefaktorer"

 Karolinska Institutet

Randomiserade kontrollerade försök – varför?

"Other study designs, including non-randomized controlled trials, can detect associations between an intervention and an outcome. But they cannot rule out the possibility that the association was caused by a third factor linked to both intervention and outcome"

Sibbald *et al*, BMJ 1998;316:201


 Karolinska Institutet

Randomiserade kontrollerade försök – exempel

The New England Journal of Medicine


Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 347 JULY 11, 2002 NUMBER 2




A CONTROLLED TRIAL OF ARTHROSCOPIC SURGERY FOR OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

J. BRUCE MOSELEY, M.D., KIMBERLY O'MALLEY, PH.D., NANCY J. PETERSEN, PH.D., TERRI J. MENKE, PH.D., BARUCH A. BRIDY, PH.D., DAVID H. KOPPELBERG, PH.D., JOHN C. HOLLIGOSWORTHY, DR.F.H., CAROL M. ASHTON, M.D., M.P.H., AND NELGA P. WRAY, M.D., M.P.H.

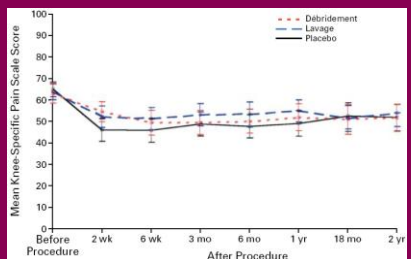
 Karolinska Institutet

Randomiserade kontrollerade försök – forts

CHARACTERISTIC	Placebo Group (N=100)	Lavage Group (N=111)	Debridement Group (N=106)
Age (yr)	52.0±11.1	51.2±10.8	51.6±12.2
Male sex (%)	93.3	88.5	86.6
Race (%)			
White	68.0	59.0	61.0
Black	19.7	21.2	22.0
Other	8.3	9.9	17.0
Severity of osteoarthritis in knee (%)			
Mild	28.3	27.9	30.5
Moderate	46.7	45.9	44.4
Severe	25.0	26.2	25.7
Analgesic use (h/d)	7.60	6.72	6.44
Diuretic prescription	21.7	21.8	33.3
Mean score on Knee Society Clinical Rating Scale†			
Range (minimum)	49.4	50.2	51.4
Function	42.2	62.4	57.6
Psychological outcomes‡			
Anxiety	27.0±22.0	30.2±19.9	28.4±22.4
Depression	20.0±22.0	21.1±27.2	21.0±21.1
Expectations for benefit§	3.5±1.0	3.5±1.0	3.6±1.1
Optimism	72.6±22.0	74.5±19.4	73.7±21.3
Satisfaction with general health	36.1±20.1	43.7±22.4	46.5±22.6
Social functioning	48.5±23.4	46.3±23.9	47.6±23.2
General health	11.5±12.7	9.6±12.2	10.0±10.7
Pain	28.4±19.7	26.1±18.2	27.9±18.8
Quality of life	44.6±22.8	52.7±19.7	47.7±19.1

 Karolinska Institutet

Randomiserade kontrollerade försök – forts



Men...

- Hur skall man med ett experiment (randomiserat eller inte) kunna studera om:
 - Rökning orsakar cancer?
 - Abort ökar risken för bröstcancer?

Observationsstudier

- I en observationsstudie studeras samband mellan olika variabler på samma sätt som i ett experiment, men...
 - Fördelningen av olika individer mellan olika behandlingsgrupper tillåts ske av sig själv
- Enkelt uttryckt observerar man samband i naturen:
 - Exempelvis, drabbas rökare oftare av cancer än ickerökare?

Observationsstudier

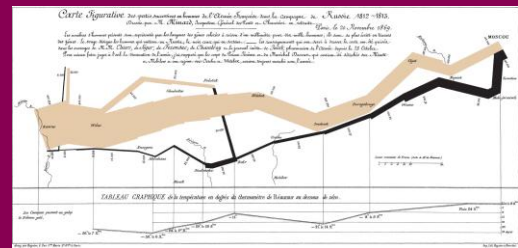
Dåtid Nutid Framtid

Kohortstudie →

← Fall-kontrollstudie

Tvårsnittstudie

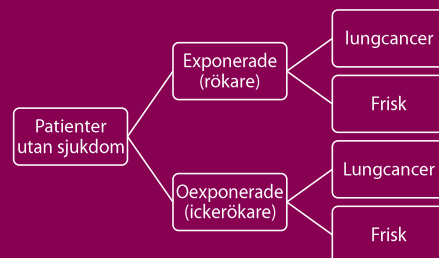
Kohortstudien – studiernas moder




Kohortstudier

- Kohortstudier = prospektiva/longitudinella studier
- En grupp individer följs över tid efter utfall av någon typ (sjukdom)
- Risken för detta utfall (sjukdom) korreleras till någon typ av exponering (behandling eller dyl)


Kohortstudier - schematiskt



 Karolinska Institutet

Kohortstudier

- Tillåter uträknande av (bland annat):
 - Incidens = antal nya fall per tidsenhet
 - Ex. 1 nytt fall av influensa per år
 - Relativ risk = risken (incidensen) i en grupp delat med risken i en jämförelsegrupp
 - Ex. 15 gånger högre risk att drabbas av lungcancer bland rökare än bland icke-rökare

 Karolinska Institutet

Kohortstudier – exempel

ARTICLE

Cancer Incidence in Blood Transfusion Recipients

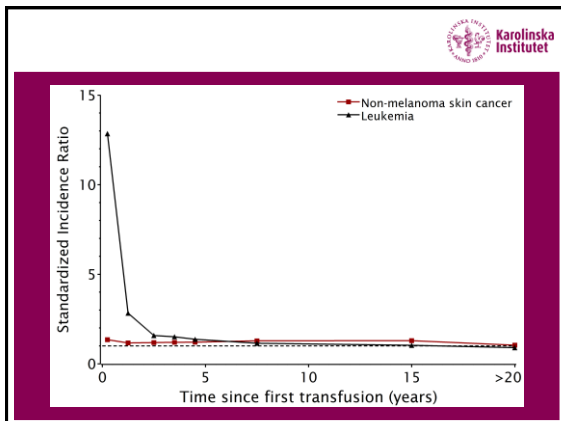
Henrik Hagström, Gustaf Edgren, Klaus Rostgaard, Marie Rieley, Truong Nam Tran, Kjell Ernar Tilstedt, Agneta Skerfving, Casper Jensen, Johanna Adami, Agneta Wikman, Gösta Gröler, Louise Wikström, Olof Nylen, Mikko Saikku


Background: Blood transfusions may influence the recipients' cancer risks both through transmission of biologic agents and by modulation of the immune system. However, cancer occurrence in transfusion recipients remains poorly characterized.

Methods: We used computerized files from Scandinavian blood banks to identify a cohort of 88842 cancer-free recipients transfused after 1988. The recipients were followed from first registered transfusion until the date of death, emigration, cancer diagnosis, or December 31, 2002, whichever came first. Relative risks were expressed as ratios of the observed to the expected numbers of cancers, that is, standardized incidence ratios (SIRs), using incidence rates for the general Danish and Swedish populations as a reference. All statistical tests were two-sided.

Results: During 546279 person-years of follow-up, 80290 cancers occurred in the transfusion recipients, corresponding to a SIR of 1.49 (95% confidence interval [CI] = 1.44 to 1.54). The SIR for cancer overall decreased from 3.26 (95% CI = 3.29 to 3.43) during the first 6 months after transfusion to 1.70 or less for follow-up periods more than 2 years after the transfusion. However, the standardized incidence ratios for cancers of the tongue, mouth, pharynx, esophagus, liver, and respiratory and urinary tracts and for squamous cell skin carcinoma remained elevated beyond 10 years after the transfusion.

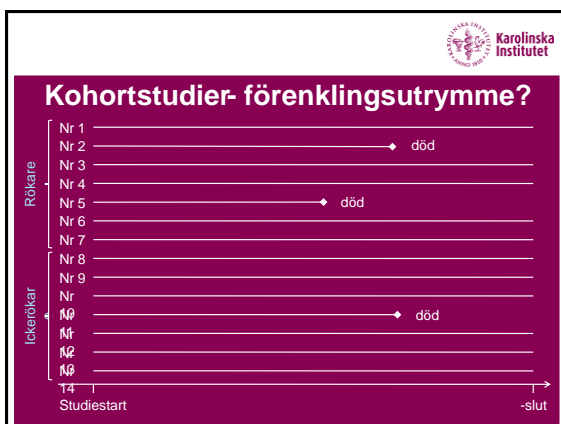
Conclusions: The marked increase in cancer risk shortly after a blood transfusion may reflect the presence of undiagnosed occult cancers with symptoms that reactivated the blood transfusion. The continued increased risk of tobacco- and alcohol-related cancers suggests that lifestyle and other risk factors related to conditions prompting transfusion rather than transfusion-related exposures per se are important to the observed cancer occurrence in the recipients.



 Karolinska Institutet

Kohortstudier – problem

- Bortfall!
 - Människor har en tendens att flytta eller att inte längre vilja bli studerade...
- Sällan lämpligt för att studera mycket ovanliga sjukdomar (kräver stora patientmaterial)
- Enorm kostnad...



 Karolinska Institutet

Fall-kontrollstudier – en retrospektiv förenklings utrymme

- Börja med att identifiera personer som drabbats av en viss sjukdom (=fall)
- Till dessa väljs sen jämförelsepersoner (=kontroller)
- Dessa grupper jämförs sedan med avseende på den studerade exponeringen

Fall-kontrollstudier

- Effektivt och billigt!
- Möjliggör studier av ovanliga sjukdomar
- Bra när induktionstiden är lång, man behöver inte vänta på att tillräckligt många skall insjukna

