



Gustaf Edgren
 Post doc, institutionen för medicinsk epidemiologi
 och biostatistik
 Läkarstudent, termin 11
gustaf.edgren@ki.se



Hur vet vi egentligen vad vi vet?	60 min
	20 min
Vad beror skillnaden på?	60 min



Studiedesign

... eller, hur tar vi egentligen reda på vad som är sant?



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 Nutrition" by R. L. Madson copyright 2011 by Madson/Fox Books Inc. NY.
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 symptom 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
- Spontan tillfrisknande
- Placebo
- Försöksledaren/forskarens önskemål

Okontrollerade försök - exempel

Inhaled Iloprost To Treat Severe Pulmonary Hypertension An Uncontrolled Trial

Horst Olschewski, MD; H. Ardeschir Ghofrani, MD; Thomas Schmelh, PhD; Jörg Winkler, MD; Heinrike Wilkens, MD; Marius M. Höper, MD; Jürgen Behr, MD; Franz-Xaver Kleber, MD; and Werner Seeger, MD, for the German PPH Study Group*


Ann Intern Med. 2000;132:435-443.

 Karolinska Institutet

Okontrollerade försök - exempel

Results: During the first 3 months of therapy, New York Heart Association functional class improved in 8 patients and was unchanged in 7 patients. Four patients died, 3 of right-heart failure and 1 of sepsis. The acute hemodynamic response to inhaled iloprost was predominant pulmonary vasodilatation with little systemic effect at baseline and at 3 months (data available for 12 patients). Hemodynamic variables were improved at 3 months, and the distance walked in 6 minutes improved by 148 m (95% CI, 4.5 to 282 m; $P = 0.048$). Of the 15 patients who continued to use inhaled iloprost, 8 stopped: Four had lung transplantation, 1 switched to intravenous prostacyclin therapy, and 3 died. Seven patients are still receiving inhaled iloprost (mean \pm SD) duration of therapy, 536 \pm 309 days; mean dosage, 164 \pm 38 μ g/d).

Conclusions: Inhaled iloprost may offer a new therapeutic option for improvement of hemodynamics and physical function in patients with life-threatening pulmonary hypertension and progressive right-heart failure that is refractory to conventional therapy.

 Karolinska Institutet

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 – exempel

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH
Volume 20, Number 4, 2005
Published online on December 6, 2004; doi: 10.1359/JBMR.041203
© 2005 American Society for Bone and Mineral Research

Treatment of Painful Vertebral Fractures by Kyphoplasty in Patients With Primary Osteoporosis: A Prospective Nonrandomized Controlled Study

Christian Kasperk,^{1,2} Jochen Hillmeier,^{2,3} Gerd Nöckge,⁴ Ingo A. Grafe,¹ Katharina DaFonseca,^{1,3} Dorothea Ranpp,⁵ Hubert Bardenheuer,⁶ Martin Lüscher,⁷ Ute Monika Liegibel,⁷ Ulrike Sommer,⁷ Ulrike Hülscher,⁷ Walter Peyerl,⁸ Marcus Vetter,⁹ Hans-Peter Meunier,² Peter-Jürgen Meeder,¹ Rod S. Taylor,¹ and Peter Nawroth¹

ABSTRACT: This study investigates the effects of kyphoplasty on pain and mobility in patients with osteoporosis and painful vertebral fractures compared with conventional medical management.

Introduction: Pharmacological treatment of patients with primary osteoporosis does not prevent pain and impaired activity of patients with painful vertebral fractures. Therefore, we evaluated the clinical outcome after kyphoplasty in patients with vertebral fractures and associated chronic pain for >12 months.

Materials and Methods: Sixty patients with primary osteoporosis and painful vertebral fractures presenting for >12 months were included in this prospective, nonrandomized controlled study. Twenty-four hours before performing kyphoplasty, the patients self-determined their inclusion into the kyphoplasty or control group so that 40 patients were treated with kyphoplasty, whereas 20 served as controls. This study assessed changes in radiomorphology, pain visual analog scale (VAS) score, daily activities (European Vertebral Osteoporosis

 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




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., HANCY J. PETERSEN, Ph.D., TERRI J. MENKE, Ph.D., BARIKH A. BRODY, Ph.D., DAVID H. KUWENDALL, Ph.D., JOHN C. HOLLINGSWORTH, D.Ph., CAROL M. ASHTON, M.D., M.P.H., AND NELDA P. WRAY, M.D., M.P.H.

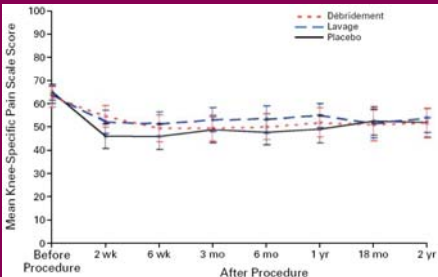



Randomiserade kontrollerade försök – forts

Characteristic	Placebo Group (N=101)	Lavage Group (N=101)	Debridement Group (N=101)
Age (yr)	52.0±11.1	51.2±10.5	52.6±12.2
Male sex (%)	93.1	85.5	96.0
Race (%)			
White	69.0	59.0	42.0
Black	31.7	31.2	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	45.5
Severe	25.0	26.2	23.7
Analgesic use (%)			
None	79.0	67.2	64.4
Nonopioid	21.7	21.3	15.3
Opioid			
None	49.4	58.2	51.4
Mild	62.2	62.4	57.6
Moderate			
None	27.0±21.0	30.2±19.9	28.4±22.4
Mild	20.0±12.0	21.1±17.2	22.0±16.3
Moderate	3.5±1.0	3.5±0.9	3.6±1.1
Severe	72.4±21.0	74.5±19.4	75.7±21.1
Mild	39.5±25.3	43.7±22.4	40.5±24.9
Moderate	46.5±25.6	49.3±23.9	47.6±25.2
Severe	11.3±12.7	9.6±12.4	10.0±10.7
None	28.4±19.7	36.1±18.2	27.9±18.8
Mild	14.8±21.0	12.7±19.7	17.2±19.3




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

Tvärsnittsstudie

Karolinska Institutet

Kohortstudien – studiernas moder

TABLEAU GRAPHIQUE de la mortalité en Angleterre de l'automne de 1817 au commencement de l'été de 1819.

Karolinska Institutet

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)

Karolinska Institutet

Kohortstudier - schematiskt

```

    graph TD
      A[Patienter utan sjukdom] --> B[Exponerade (rökare)]
      A --> C[Oexponerade (ickेरökare)]
      B --> D[Lungcancer]
      B --> E[Frisk]
      C --> F[Lungcancer]
      C --> G[Frisk]
    
```

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

Harris Haglira, Gustaf Edgren, Kåre Roggegaard, Maria Reilly, Trung Nam Tran, Kåre Erik Tolstrup, Agneta Sharov, Casper Jensen, Johanna Adami, Agneta Wikman, Gloria Gridley, Louise Wikström, Olef Nyren, Mads Melbye

Background: Blood transfusions may influence the recipient's cancer risks both through transmission of oncologic 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 68830 cancer-free recipients transfused after 1968. 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 942276 person-years of follow-up, 80392 cancers occurred in the transfusion recipients, corresponding to a SIR of 1.43 (95% confidence interval [CI] = 1.44 to 1.45). The SIR for cancer overall decreased from 5.36 (95% CI = 5.29 to 5.43) during the first 6 months after transfusion to 1.10 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.

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

Karolinska Institutet

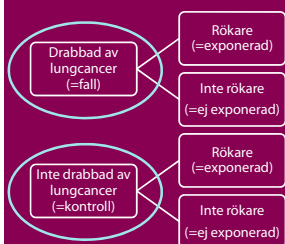
Kohortstudier – problem

- 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...

Kohortstudier- förenklingsutrymme?



Fall-kontrollstudier – en retrospektiv förenklning av kohortstudien



- 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

