

Survival Guide

för vetenskapskurser

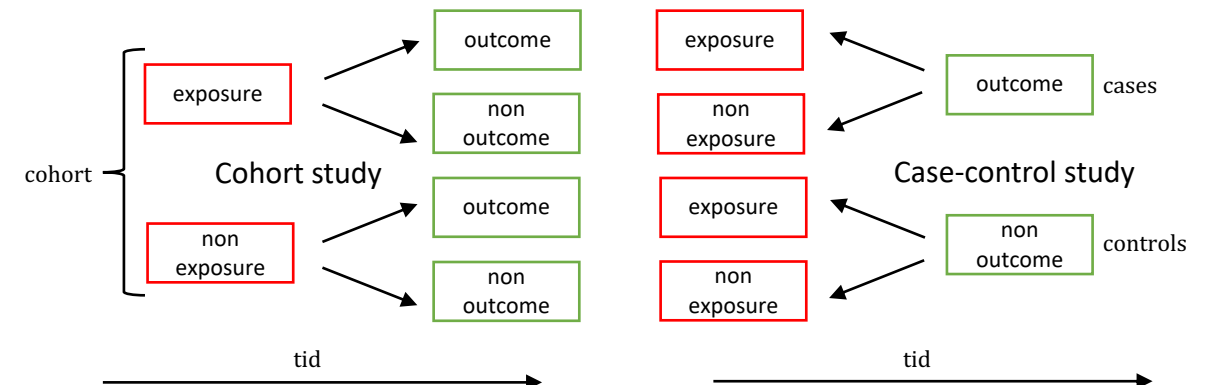
Frågor att ställa sig när man läser en artikel

- Vad är **syftet** (hypotes/frågeställning)?
- Vad är **bakgrunden** till att man valde att göra studien? Vilken ny information tillför artikeln, jämfört med vad vi redan vet?
- Vilka **metoder** har använts? Hur designades studien och vad är det för typ av studie (case-control study, innehållsanalys, randomiserad studie, etc.)? Är studien tillräckligt stor? Är populationen representativ? Har man randomiserat rätt? Kan metoden besvara frågeställningen?
- Vilka är **resultaten**? Vad är endpoint/outcome? Är resultaten kliniskt relevanta och statistiskt signifikanta? Är resultaten generaliserbara?
- Analysera samt reflektera över hur författarna diskuterar sina resultat, samt studiens eventuella angivna begränsningar. Vad finns för **svagheter och styrkor**?
- Finns några **etiska oklarheter** redovisade?
- Kan man dra några **slutsatser i den kliniska vardagen**?

Olika typer av studier

- **Systematiska litteraturstudier –systematic reviews**
Litteraturöversikter som fokuserar på en frågeställning. Kan inkludera meta-analys som är en statistisk metod att slå ihop resultat från flera mindre studier.
- **Randomiserade kontrollerade studier -RCT**
Studier där interventionsgruppen jämförs med en slumpvis utvald kontrollgrupp. Studierna kan vara öppna, enkel-blindade eller dubbel-blindade. I öppna studier vet både patienten och forskaren vem som fått vilken intervention. I enkel-blindade studier vet inte patienten vilken behandling han/hon ges, och i dubbel-blindade studier vet varken patient eller forskare vilken behandling som ges. RCT-design anses vara bästa sättet att undvika bias, systematiska fel.
- **Kohortstudier.**
Studie som gäller en grupp personer som utgör en kohort, dvs har vissa definierade egenskaper gemensamt, exempelvis alla personer som under en viss tidsperiod behandlats för en viss tumörsjukdom.
- **Fall-kontrollstudier.**
Personer som har det problem som ska studeras. "Fallen" jämförs beträffande exposition med "kontroller" som saknar detta problem. För varje fall utses en eller flera kontroller. Fall och kontroller måste vara lika varandra beträffande ålder och kön, ofta även beträffande bostadsområde, yrke m m (matchning)
- **Retrospektiva studier** - registerstudier.
Retrospektiv (eller kombinerat retro- och prospektiv) undersökning som gör bruk av data som finns i offentlig statistik, i medicinska databaser m m.

Evidenspyramiden



Power –beräkning av hur många deltagare en studie behöver för att kunna påvisa statistisk signifikant och klinisk relevant skillnad. Är denna gjord innan studien?

p-värde mäter sannolikheten att skillnaden mellan nollhypotesen och det observerade resultatet beror på slumpen. Det är vanligt att man sätter 0,05 som övre gräns för att kalla uppvisade skillnader "statistiskt signifikanta"

95%-konfidensintervall – Ett sätt att ange att det sanna värdet med 95% säkerhet statistiskt ligger i detta intervall. Gör du undersökningen flera gånger så kommer statistiskt var tjugonde undersökning visa ett värde utanför intervallet, beroende på slumpen.

Slumpfel

Typ I fel, även kallat "alpha-fel" (α), uppstår när man förkastar nollhypotesen (det vill säga att man konstaterar att det finns en skillnad eller korrelation mellan variablerna) trots att nollhypotesen är korrekt. Detta kan hända om man stöter på falskpositiva resultat, dvs. att man konstaterar att det finns en skillnad eller korrelation mellan variablerna trots att det inte finns en skillnad.

Typ II fel, även kallat "beta-fel" (β), är ett fel som uppstår när man inte förkastar nollhypotesen trots att den är felaktig. Detta kan hända om man inte har tillräckligt med data för att kunna avgöra om det finns en skillnad eller korrelation mellan variablerna, eller om man har för lågt tröskelvärde för p-värdet.

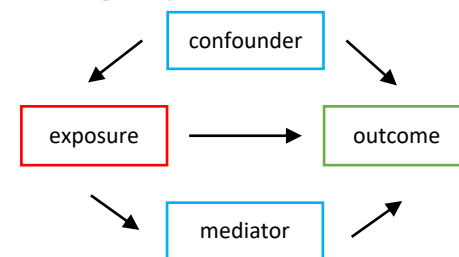
Systematiska fel=bias

- *Selection bias* –grupperna som jämförs är olika på annat sätt än exposure, som kan påverka resultatet
- *Performance bias* -Förväntningar hos dem som leder en behandlingsstudie, analyserar resultatet eller deltar som försökspersoner kan påverka utfallet och bias kan uppstå då grupperna behandlas olika. Genom att blinda minskar man risken för detta.
- *Detection bias* –mätning av effekter och bearbetning av resultat genomförs olika i de jämförande grupperna.
- *Attrition bias* -bortfallsfel, uppstår när en viss kategori av deltagare inte fullföljer studien.
- *Reporting bias* -uppstår när försöksledare inte redovisar alla resultat från behandlingsstudier, utan bara de önskade fynden.

Kausalitet=orsakssamband. Det ena orsakar det andra.

Korrelation=association, samvariation. Vi vet inte om det ena orsakar det andra.

Confounder (störfaktor eller förväxlingsfaktor) beskriver en faktor som påverkar både **exposure** (=oberoende variabel, studieintervention) och **outcome** (=beroende variabel, utfall, endpoint) och därmed snedvrider resultatet.



En **mediator** påverkas av exposure och påverkar i sig outcome. Den "förmedlar" en del av samvariationen mellan exposure och outcome.

Prediktiva värden –diagnostiska tester

	Sjukdom	Ej sjukdom
Pos test	(a) Sant positiv	(b) Falskt positiv
Neg test	(c) Falskt negativ	(d) Sant negativ

Sensitivitet - är andelen sant sjuka som identifieras med ett positivt test (positivt test = $a/(a+c)$). När man inte får missa en sjukdom bör man välja ett test med hög sensitivitet. Priset man betalar är att ett test som ska identifiera alla sjuka ofta får med en hel del friska samtidigt. Det innebär att man sällan kan avsluta utredningen när man funnit ett positivt testresultat, ofta behövs fler tester för att säkerställa att patienten verkligen har sjukdomen.

Specificitet -är andelen sant friska som friskförklaras med ett negativt test (negativt test = $d/(b+d)$). När vi vill vara helt säkra på att en person verkligen har en sjukdom (t ex innan vi startar en svår eller livshotande behandling) är specificiteten det viktigaste. Ett test med hög specificitet friskförklarar den som är sant frisk så att vi undviker att behandla friska.

PPV, positivt prediktivt värde –andelen av dem som testat positivt som verkligen har sjukdomen (=sant positiva) $(a/a+b)$. Hur bra testet är att förutsäga sjukdom.

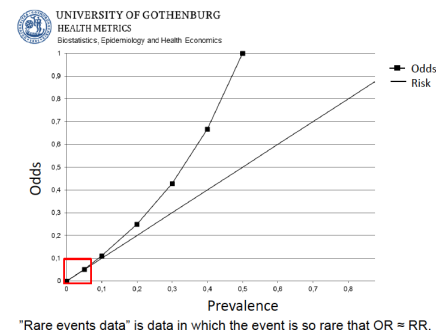
NPV, negativt prediktivt värde –andelen av de som testat negativt som inte har sjukdomen (=sant negativa) $(d/d+c)$. Hur bra testet är att förutsäga att pat är frisk.

Risk och odds

	Exposure/treatment	Non-exposure/non-treatment
Outcome/disease	a	b
Non-outcome/non-disease	c	d
<u>Total</u>	a+c	b+d

Risk	Risk (sannolikhet):	För exposure: $a/(a+c)$ För non-exposure: $b/(b+d)$
	Absolut risk/riskreduktion	$b/(b+d) - a/(a+c)$
	Relativ risk (RR):	$[a/(a+c)] / [b/(b+d)]$
	Relativ riskreduktion:	$[b/(b+d) - a/(a+c)] / [b/(b+d)]$
	NNT (numbers needed to treat):	1 / absolut riskreduktion
Odds	Odds:	För exposure: a/c För non-exposure: b/d
	Odds-ratio (OR):	$(a/c) / (b/d)$

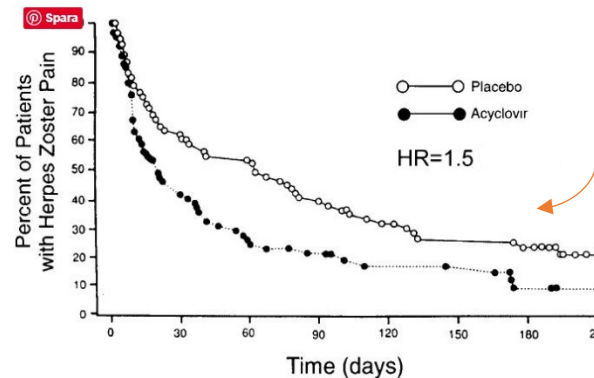
- Om under 10% events är OR ungefär samma som RR
- Om mer än 10% events kommer OR att ge sken av att effekten är större än vad den är (om OR tolkas som RR..)



Överlevnadsanalys

I överlevnadsanalyser räknar man på tid till ett event snarare än antal events. Tid till tillfrisknande och inte bara att man blir frisk är ju viktigt när man vill utvärdera en behandling.
Vanligast är Kaplan-Meier överlevnadskurva (=1-kumulativa incidensen) samt cox-regression för att beräkna HR (se nedan).

- Prevalens: Total antal fall av en given sjukdom (event) under en given tidsperiod i en viss population.
Kallas punktprevalens om det gäller en tidpunkt
- Incidens: Antalet **nya** fall av en given sjukdom (event) under en given tidsperiod i en viss population
- Hazard rate: Sannolikheten att få ett event vid ett visst tillfälle om du inte fått eventet hittills
- Hazard ratio (HR): Hazard rate i den ena gruppen delat med hazard rate i den andra gruppen över en tidsperiod. Ett mått på hur relativ stor skillnad det är i sannolikheten att få ett event mellan grupper under en specificerad tid.



Exempel på Kaplan-Meierkurva
(=överlevnadskurva)
där HR beräknats mellan grupperna.

Från SBU: Fjorton varningens fingrar när du läser en behandlingsstudie

1. Resultaten är preliminära

Resultat från pilotstudier och preliminära rapporter från pågående studier, till exempel presenterade vid konferenser, kan vara särskilt otillförlitliga.

2. Antalet försökspersoner är litet

Ju färre försökspersonerna är i en undersökning, desto osäkrare är resultaten och desto större är risken att missa små men viktiga effekter.

3. Kontrollgrupp saknas

Studier som enbart jämför samma patientgrupp före och efter behandling kan sällan visa att förändringen beror på behandlingen. Förbättringar eller försämringar kan ha uppstått av andra skäl.

4. Kontrollgruppen har fått ineffektiv behandling

Om kontrollgruppen har fått placebo gäller resultatet just i förhållande till placebo och inte till andra, verksamma metoder. Ska två behandlingar jämföras, måste båda ges i korrekt dos/omfattning.

5. Randomisering inte har använts

Om försökspersonerna inte har lottats till försöks- respektive kontrollgrupp är risken större att systematiska olikheter mellan grupperna snedvrider de jämförelser som görs. Men noggrannheten i genomförandet spelar också stor roll. Även andra typer av studier kan ge värdefull kunskap, om de är välgjorda.

6. Studien gäller ett alltför snävt urval av patienter

Om försöksdeltagarna har gallrats hårt för att gruppen ska bli enhetlig blir resultaten inte lika allmängiltiga. Å andra sidan, om ingen gallring alls har skett kan behandlingseffekten skymmas av andra faktorer och resultatet bli osäkert. För att få en balanserad bild bör studier med snävt urval kompletteras med studier av grupper som är mindre enhetliga.

7. Många undergrupper har skapats i efterhand

Risken finns då att forskarna, i jakten på ett visst resultat, har gjort så många delanalyser att det är slumpen som har åstadkommit ett positivt resultat i en undergrupp av patienter.

8. Risken för biverkningar inte har analyserats

Vanliga bieffekter registreras ibland – men inte alltid – i randomiserade studier. Sällsynta men allvarliga biverkningar fångas sällan upp i randomiserade studier. Andra studier krävs.

9. Många patienter aldrig fullföljde undersökningen

Om många försöksdeltagare försvinner ur studien blir resultatet osäkert. Orsakerna till bortfall ska analyseras i detalj.

10. Blindning inte har använts

Om patienter och/eller vårdgivare hela tiden vet vem som får vilken behandling kan förväntningar påverka utfallet. För att undvika förväntningseffekter bör detta maskeras (blindning).

11. Uppföljningstiden är för kort

Uppföljningen måste vara tillräckligt långvarig för att visa om behandlingen har avsedd effekt och om effekten är kvarstående eller bara tillfällig.

12. Oprövade metoder används för mätning/analys

Mätmetoder och statistiska metoder som har beskrivits och utprovats vetenskapligt i andra sammanhang bör användas.

13. Resultatet endast gäller surrogatmått

Om en behandling syftar till att påverka sjuklighet, dödlighet och livskvalitet, så är det just dessa utfall som behandlingsstudier bör mätas. Men ibland är detta omöjligt eller olämpligt. Då måste de mått som används som ersättning ("surrogat") ha dokumenterad betydelse för patientens hälsa och livskvalitet.

14. Resultat enbart anges som relativ förändring

En stor förändring i relativa tal – till exempel en 50-procentig riskminskning – låter imponerande men kan vara helt betydelselös om den ursprungliga risken är liten. Även absoluta tal bör anges.