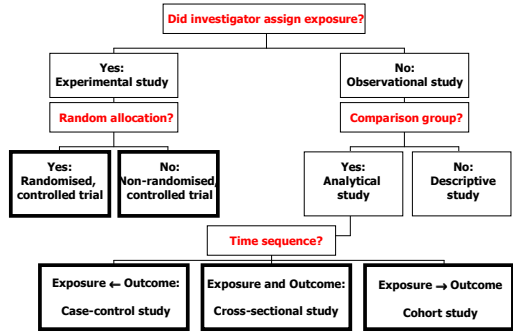


Kohorte og interventionsstudier

MPH-specialmodul, forår 2009

Algorithm for classification of study



Kohorte

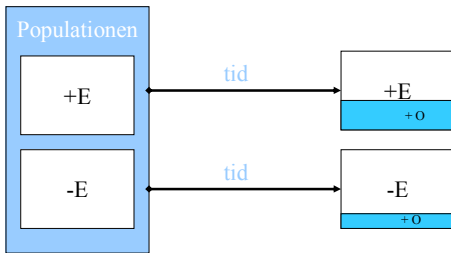
- En kohorte (originalt): 1/10 af en romersk legion
- En kohorte (epidemiologisk):
- En population, som har været udsat (eksponeret) for en bestemt påvirkning, og fulgt over tid for udvikling af helbredsudfald



Kohorteundersøgelsen

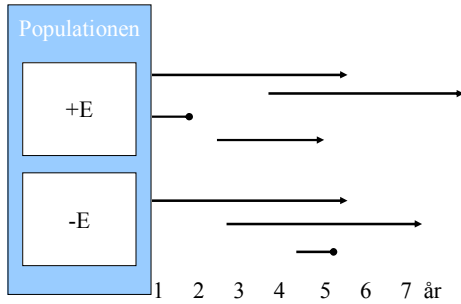
Observationel undersøgelsesmetode
 Studiebaseret identificeres primært
 Eksponerede og u-eksponerede følges over
 tid
 Udvikling af sygdom/outcome i de forskellige
 ekspositionsgrupper sammenlignes

Modellen

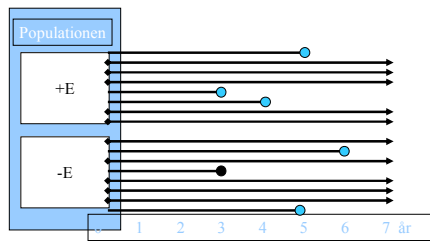


Type of population studied	Defined by	Follow up	Appropriate measure of disease frequency
Open dynamic	Changeable characteristic	Members come and go; losses may occur	Incidence rate
Fixed	Irrevocable event	Does not gain members; losses may occur	Incidence rate
Closed	Irrevocable event	Does not gain members; no losses occur other than death	Incidence proportion, cumulative incidence

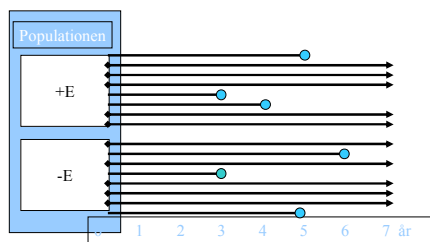
Dynamisk, åben kohorte



Fixed kohorte fx Kost-kræft og helbred



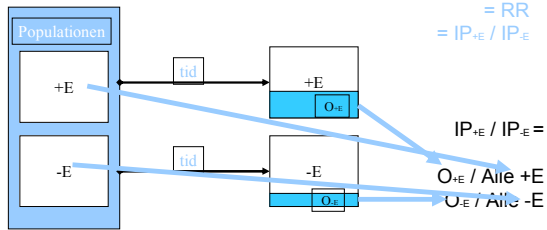
Fixed (lukket) kohorte



- **Effekt/Associationsmål i kohorte studier:**
- **Rationål:**
- **Risk ratio** (basis: incidens proportioner) = IP_e/IP_0
- **Rate Ratio** (basis: incidensrater) = IR_e/IR_0
- **Differensmål:**
- **Risk differens** (attributable risk) = $IP_e - IP_0$
- **Rate differens** = $IR_e - IR_0$

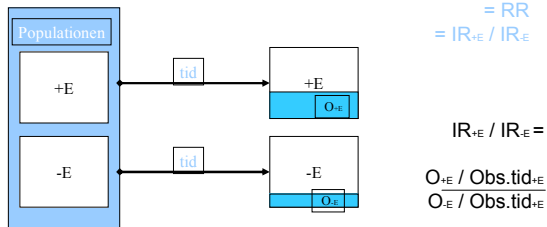
Associationsmål i kohortestudier

IP = antal nye tilfælde frem til tiden t / antal personer i risiko



Associationsmål i kohortestudier

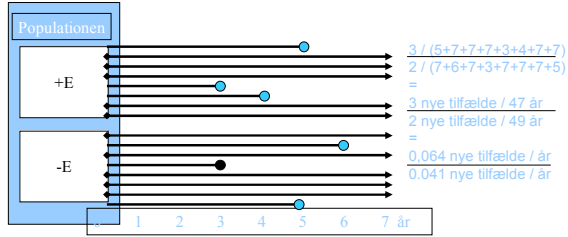
IR = antal nye tilfælde / samlede person observationstid



Associationsmål i kohortestudier

IR=antal nye tilfælde/samlede obs.-tid ●astma ●oss of f-u

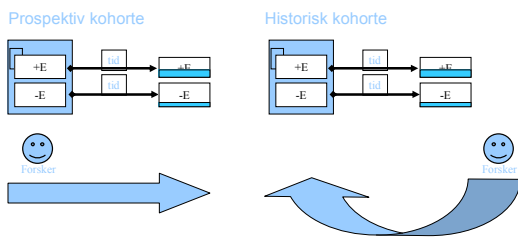
$$RR = IR_{+E} / IR_{-E} = O_{+E} / Obs.tid_{+E} / O_{-E} / Obs.tid_{-E}$$



Typer af kohortestudier

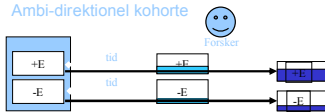
- Prospektiv kohorte
- Historisk kohorte
- Ambi-direktionel
- Nested case-controlstudie i kohorte

Prospektiv vs. Historisk kohorte

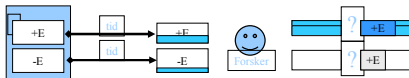


Andre designs i kohorter

Ambi-direktional kohorte



Nested case-control i kohorte



Selektion af sammenligningsgruppe (reference population)

Intern: Ueksponerede deltagere i kohorten

Fx ikke-rygere i British physician study

Totalbefolkning:

Fx studier af arbejdsmiljø

Sammenlignelig kohorte:

Fx en anden type arbejdere

Overvejelser ved design og fortolkning af kohortestudier

- Er den eksponerede og den u-eksponerede gruppe sammenlignelige?
- Er ekspositionsoplysningerne indhentet ens for begge grupper?
- Hvordan er follow-up?
- Er follow-up tiden tilstrækkelig?
- Er follow-up påvirket af outcome?
- Er frafald korreleret med ekspositionsstatus?

Bias

- **Selektionsbias**
- Udvælgelsen til undersøgelsesgrupperne (på basis af eksposition eller udfald) er influeret af den anden undersøgelses dimension (ekspositionen eller udfald) – den som skal bestemmes.
- **Kohorte design**
- Udvælgelsen af eksponeret/ikke-eksponeret gruppe er relateret til udfaldsstatus.
- **Informationsbias**
- Forskelle mellem undersøgelsesgrupperne i indhentning, rapportering eller fortolkning af information om den anden undersøgelsesdimension.
- **Kohorte design**
- Bestemmelsen af udfaldsstatus (syg/rask) er forskellig for eksponerede og ikke eksponerede.

Informationsbias

- **Eksempler**
- *Recall bias*
- KOHORTE: Personer eksponeret for en kendt risikofaktor husker bedre evt efterfølgende relevant sygdom.
- *Interviewer bias*
- KOHORTE: Interviewernes kendskab til ekspositionsstatus påvirker interviewerens /lægens fastlæggelse af udfald
- *Bortfalds bias*
- KOHORTE: Bortfaldsgruppen adskiller sig fra fortsatte deltageres både med hensyn til eksposition og udfald.
- *Differential misklassifikation*
- KOHORTE: Misklassifikation af udfaldsstatus er forskellig for eksponerede og ikke-eksponerede.

Kohorte undersøgelse

- Individene klassificeres efter hvorvidt de er eksponeret eller ikke er eksponeret for en bestemt faktor og følges derefter i en bestemt tidsperiode for at fastlægge fremkomsten af sygdom i hver eksponeringsgruppe.
- **Prospektivt design:** Sygdomsudfald er ikke fremkommet på det tidspunkt, hvor undersøgelsen iværksættes og eksponeringsgrupperne fastlægges.
- **Historisk design:** Både eksposition og udfald er indtruffet på det tidspunkt hvor undersøgelsen iværksættes og grupperne fastlægges.
- **Sygdomsfrekvensmål:** INCIDENSRATE (IR), hvor incidence tilfælde sættes i forhold til samlet risikotid, eller hvis alle individer er observeret i hele forløbet-INCIDENS PROPRTION (IP, Risiko), hvor incidence tilfælde sættes i forhold til samlet antal individer.
- **Associationsmål:** Sygdomsfrekvenserne i de to grupper sammenlignes som ratio (INCIDENSRATERATIO og RELATIV RISIKO) eller som differens (INCIDENSRATEDIFFERENS og RISIKODIFFERENS).

Kohorte studier – nogle styrker

- Velegnet, når eksponeringen er sjælden
- Flere effekter (udfald) fra samme eksposition kan studeres
- Klar tidsrelation mellem eksposition og udfald
- Frekvensmål for sygdomsincidens kan direkte udregnes for eksponerede og ikke-eksponerede grupper.

Kohorte studier – nogle svagheder

- Uegnet til sjældne sygdomme
- Kan være dyr og tidskrævende
- Bortfald kan forringe validiteten
- Hvis historisk: kræver eksisterende, fyldestgørende data om eksposition og udfald

Interventionsstudier

Rationalet for interventionstudier

Observationelle studier er følsomme for
(ikke-erkendt eller ikke-målelig) confounding

Evidens-baseret forebyggelse og behandling
Klinikken vrimler med eksempler på udokumenterede behandlinger

Interventionsundersøgelsen

Ligner en kohorteundersøgelse: studerer
incidensen af outcome i grupper af
forskelligt eksponerede

MEN

Forskeren har kontrol over principperne ved
udvælgelse af hvem der skal eksponeres

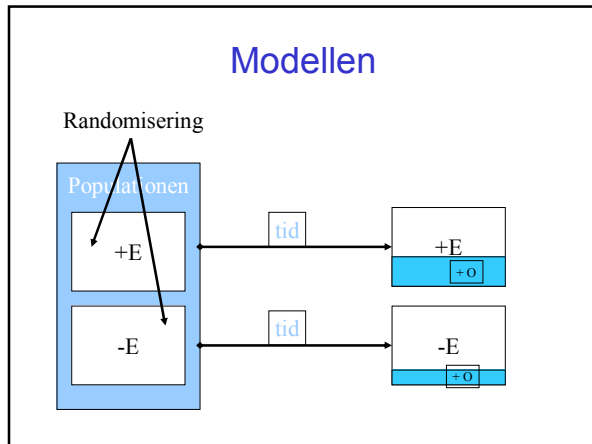
Forskeren tilstræber en 'alt andet lige'
situation ved hjælp af tilfældigheder

3 nøgleelementer

- Randomisering: sikrer sammenlignelighed af populationerne
- Placebo: sikrer sammenlignelighed af effekter uafhængig af behandlingsomstændigheder
- Blinding: sikrer sammenlignelighed af informationerne

Dog kan disse elementer ikke altid opfyldes!

Modellen



Intervention study Advantages

- ❖ As a cohort study: exposure → outcome
 - ❖ Complete description of disease, incl incidence data
 - ❖ Possible to study multiple effects
- ❖ The exposure allocated by the investigator
 - ❖ Allow large contrasts in exposure
 - ❖ The exposure compared to no, other or placebo intervention
 - ❖ The groups to be compared will be similar
- ❖ **The randomised, controlled trial:**
 - ❖ Randomised – eliminate confounding
 - ❖ Placebo-controlled – allow blinding
 - ❖ Blinding – reduce bias
 - ❖ Strongest design to establish cause-effect relationships

Intervention study Limitations

- ❖ As a cohort study
 - ❖ Expensive and time consuming
 - ❖ Not useful for rare diseases and long induction time
- ❖ May not be ethically justifiable
 - ❖ insufficient belief to justify intervention
 - ❖ insufficient doubt to justify placebo
 - ❖ intervention too expensive or difficult to be implemented
 - ❖ intervention already widespread in population
 - ❖ even if little evidence of efficacy or safety
- ❖ May not be feasible to have a true placebo group
 - ❖ treatment already exist
 - ❖ change in habits, surgery, zone therapy, etc

Confounding in RCT

- ❖ Randomisation will – ideally – result in
 - ❖ Equal distribution of known – and unknown – potential confounders
 - ❖ No confounding possible
- ❖ Randomisation may fail – sloppiness or randomly
 - ❖ The stronger predictor, the smaller differences cause confounding
- ❖ How to judge if randomisation was successful?
 - ❖ Assess for *baseline equivalence*
 - ❖ If there are differences, then
 - ❖ repeat the randomisation, or
 - ❖ assess and adjust for possible confounding

Intention-to-treat analysis

- ❖ Analysis based on **assigned, not actual** treatment
 - ❖ compare those randomly assigned to active vs placebo
 - ❖ do not exclude non-compliant participants
 - ❖ do not put non-compliant participants in the other group
- ❖ Only intent-to-treat analysis benefits from randomization
- ❖ Non-compliance does not occur randomly
- ❖ Primary analysis must be based on intent-to-treat analysis
 - ❖ only this comparison will give an unconfounded effect estimate
- ❖ Secondary analysis based on compliance may be done

Diskussion

Kohorte versus interventionsundersøgelser-

Hvordan er evidensen?

To metaanalyser i
New Engl J Med i 2000

Conclusion: We found little evidence that estimates of treatment effects in observational studies after 1984 are either larger than or qualitatively different from those obtained in randomized, controlled trails.

Eksempler på forskel mellem
kohorte og RCT

Beta-Caroten og lungekræft

HRT og hjertesygdom

A Prospective, Observational Study of Postmenopausal Hormone Therapy and Primary Prevention of Cardiovascular Disease

Frances Grodstein, ScD; JoAnn E. Manson, MD; Graham A. Colditz, MD; Walter C. Willett, MD; Frank E. Speizer, MD; and Mark J. Stampfer, MD

Table 4. Risk for Major Coronary Heart Disease and Stroke among Postmenopausal Current Users of Hormone Therapy and Nonsusers by Dose of Oral Conjugated Estrogen, Nurses' Health Study, 1980-1996

Hormone Use	Person-Years of Follow-up	Coronary Heart Disease		All Stroke	
		Cases, n	Age-Adjusted Relative Risk (95% CI)	Cases, n	Age-Adjusted Relative Risk (95% CI)
None	212 601	620	1.0 (reference)	200	1.0 (reference)
0.3 mg	19 704	19	0.46 (0.25-0.72)	7	0.47 (0.22-0.83)
0.625 mg	116 190	39	0.44 (0.25-0.64)	124	1.19 (0.70-1.67)
1.25 mg	29 026	41	0.42 (0.45-0.94)	46	1.59 (1.16-2.15)

*Adjusted for age, body mass index, history of diabetes, hypertension, high cholesterol level, age at menopause, cigarette smoking, and general history of previous heart disease.

Oversigtsartikler (reviews)

Litteratur oversigt (Kvalitative)

Litteratur analyse
-inklusionskriterier
-vurderingskriterier

Metanalyse (Kvantitative)

Metaanalyse

Systematisk metode som gennem statistiske analyser kombinerer data fra uafhængige studier mhp at opnå numeriske estimater af effekten af en specifik variabel på et defineret udfald.

Coffee consumption and risk of coronary heart disease: A meta-analysis

