

Noter til SfR checkliste 4 - Casekontrolundersøgelser

Denne checkliste anvendes til undersøgelser, som er designet til at besvare spørgsmål af typen "hvilke faktorer forårsagede denne hændelse?", og inddrager sammenligning af personer med en given tilstand/sygdom (case) med personer fra samme population, som ikke har tilstanden (kontrol). I modsætning til prospektive studier, starter disse undersøgelser efter, at tilstanden er opstået, og kan anvendes til at beskrive talrige årsager til en enkelt hændelse. Generelt anvendes undersøgelserne til at beskrive årsagerne til et nyt problem, men kan også anvendes til at evaluere populationsbaserede interventioner, som fx screening.

Sektion 1 afdækker den interne validitet af artiklen. Det vurderes, om undersøgelsen er udført grundigt, og om udfaldet af undersøgelsen skyldes den behandling eller eksponering, der undersøges. Hvert spørgsmål berører et område af metodologien, som har væsentlig betydning for undersøgelsens konklusioner.

Casekontrolundersøgelser må designes omhyggeligt, men det komplekse design er ofte ikke erkendt af forskerne, hvilket resulterer i mange dårligt udførte casekontrolundersøgelser. Spørgsmålene i checklisten vedrører de hovedpunkter, som en godt designet undersøgelse bør indeholde. Der er enkelte kriterier, som alene bør medføre, at undersøgelsen forkastes. Men en undersøgelse, som ikke omhandler et eller flere af nedennævnte punkter, bør med stor sandsynlighed forkastes. For hvert spørgsmål skal det vurderes, i hvor høj grad evalueringskriteriet er opfyldt.

1.1 Er der en velafgrænset og klinisk relevant problemstilling?

Med mindre en klar og velafgrænset problemstilling er specificeret i artiklen, kan det være vanskeligt at bedømme, i hvor høj grad kriterierne er opfyldt, eller hvor relevant den er i forhold til de problemstillinger, I selv har valgt til referenceprogrammet.

1.2 Er syge (cases) og kontrolpersoner taget fra sammenlignelige populationer?

Deltagerne kan udvælges fra målpopulationen (*target population*; alle individer, som undersøgelsesresultatet kan anvendes på), kildepopulationen (*source population*; en

Sekretariatet for Referenceprogrammer, SfR

defineret undergruppe af målpopulationen, hvorfra deltagerne udvælges) eller fra en kandidatpopulation (en veldefineret og afgrænset gruppe udvalgt fra kildepopulationen). Det er vigtigt, at de to grupper, der udvælges til sammenligning, er så ens som mulig mht. alle karakteristika, på nær deres eksponeringsstatus eller tilstedeværelsen af en specifik prognostisk markør, der er relevante for den undersøgte problemstilling.

Hvis undersøgelsen ikke indeholder klare definitioner af baggrundspopulationen, skal den forkastes.

1.3 Er de samme eksklusionskriterier anvendt for både cases og kontrolpersoner?

Alle selektions- og eksklusionskriterier skal anvendes ens på syge (cases) og kontrolpersoner. Hvis dette ikke er tilfældet, kan der opstå betydelig bias i undersøgelsen.

1.4 Hvor stor er deltagelsesprocenten i hver gruppe (cases og kontrolpersoner)?

Det er væsentligt at klarlægge forskelle mellem risikopopulationen og deltagerne, idet de kan have indflydelse på undersøgelsens troværdighed. Deltagelsesprocenten kan beregnes som antal deltagere i undersøgelsen i forhold til antallet i kandidatpopulationen. Beregningen bør være særskilt for cases og kontrolpersoner. Ved lav deltagelsesprocent eller ved store forskelle mellem de to grupper, er undersøgelsen mindre troværdig. I disse tilfælde bør undersøgelsen nedgraderes, **eventuelt forkastes hvis forskellene er betydelige.**

1.5 Sammenlignes deltagere og ikke-deltagere for at klarlægge deres ligheder og forskelle?

Selvom deltagelsesprocenterne er sammenlignelige og acceptable, kan de udvalgte grupper af cases og kontrolpersoner adskille sig betydeligt fra baggrundspopulationen. En velgennemført casekontrolundersøgelse gennemgår udvalgte personer fra de ikke-deltagende i baggrundspopulationen for at sikre, at deltagerne er repræsentative.

1.6 Er cases klart definerede og adskilte fra kontrolpersoner?

Metoden til at udvælge cases er væsentlig for undersøgelsens troværdighed. Forskeren må sikre sig, at cases virkelig er syge, og må afbalancere dette med sikkerheden for, at cases er repræsentative for risikopopulationen. **Problemerne vedrørende del-**

tagerudvælgelse er meget komplekse, og bør om muligt gennemgås af en person med stort kendskab til casekontrolundersøgelser. Hvis undersøgelsen ikke forklarer hvorledes cases blev udvalgt, er det formentlig sikrest at forkaste undersøgelsen som evidenskilde.

1.7 Er det tydeligt bevist, at kontrolpersoner ikke er cases?

Lige så væsentligt det er at være sikker på, at syge virkelig har sygdommen, lige så vigtigt er det, at kontrolpersonerne ikke har den undersøgte sygdom. Kontrolpersonerne bør udvælges således, at oplysninger om eksponeringsstatus kan fremskaffes og vurderes ved samme metode som de syge. **Hvis metoden til udvælgelse af kontrolgruppen ikke er beskrevet, bør undersøgelsen forkastes. Hvis der er anvendt forskellige metoder til udvælgelse af cases og kontrolpersoner, bør undersøgelsen om muligt gennemgås af en person med stort kendskab til casekontrolundersøgelser.**

1.8 Er der taget forholdsregler for at forhindre kendskab til evt. primær eksponering, der kan påvirke inklusionen af cases?

Hvis der er mulighed for, at inklusionen af cases kan påvirkes af kendskab til eksponeringsstatus, er der sandsynligvis bias i de beregnede associationer. En velgennemført undersøgelse bør inddrage dette aspekt ved design af undersøgelsen.

1.9 Er eksponeringsstatus vurderet på en troværdig og velbegrundet måde?

Medinddragelse af evidens fra andre kilder eller tidligere undersøgelser understøtter troværdigheden og pålideligheden af vurderingsmetoderne. Ligeledes øges undersøgelsens kvalitet ved anvendelse af anerkendte målemetoder.

1.10 Er de vigtigste confoundere identificerede og medinddraget i tilstrækkelig grad i undersøgelsesdesign og analyser?

Confounding er en forvrængning af sammenhængen mellem eksponering og resultat (outcome) via en anden faktor, der er associeret med både eksponering og resultat (outcome). Muligheden for confounding er en af de vigtigste årsager til, at observationelle undersøgelser ikke er højere gradueret som evidenskilde. Undersøgelsen bør

angive, hvilke mulige confoundere, der er taget i betragtning, og hvorledes de er medinddraget i analyserne. Der skal anlægges en klinisk synsvinkel, når det skal bedømmes, om alle potentielle confoundere er taget i betragtning. Hvis metoderne til bedømmelse af confoundere vurderes som værende utilstrækkelige, skal undersøgelsen nedgraderes eller forkastes afhængig af, hvor alvorlig risikoen for confounding synes at være. **En undersøgelse, der ikke berører muligheden for confounding, skal forkastes.**

1.11 Er der anvendt ens databehandlingsmetoder i de forskellige grupper?

For at få sammenlignelige data, er det vigtigt at vurdere, om der er anvendt ens databehandling i gruppen af eksponerede og i gruppen af ikke-eksponerede. **Hvis grupperne er analyseret forskelligt, bør undersøgelsen forkastes, med mindre en kvalificeret statistiker kan afgøre, at forskellene er tilladelige og giver et troværdigt resultat.**

1.12 Er der opgivet sikkerhedsintervaller?

Sikkerhedsintervaller er den foretrukne metode til angivelse af præcisionen af de statistiske resultater, og de kan anvendes til at differentiere mellem en inkonklusiv undersøgelse (negativt studie) og en undersøgelse der viser, at der ikke er effekt af behandlingen. Undersøgelser, der angiver en enkelt værdi uden beregning af præcisionen, bør vurderes med varsomhed.

1.13 Er der opgivet et mål for goodness-of-fit for eventuelle multivariate analyser?

I nogle undersøgelser anvendes multivariat analyse til at estimere de individuelle effekter af en gruppe af confoundere. Grundlæggende konstrueres en statistisk model, som indeholder den forventede effekt af de udvalgte confoundere, og denne model sammenlignes med de aktuelle resultater for at, se hvorledes modellen passer med de faktiske data. I den statistiske model kan individuelle variable ændres for at undersøge effekten af de enkelte confoundere. Anvendelsen af denne form for statistisk analyse øger pålideligheden af undersøgelsens resultater

1.14 Er der foretaget korrektion for multiple statistiske tests og en vurdering af disse (hvis relevant)?

Sekretariatet for Referenceprogrammer, SfR

De statistiske tests, der anvendes i de fleste undersøgelser, har til formål at teste en enkelt hypotese (undersøgelsens spørgsmål). I nogle tilfælde kan en enkelt undersøgelse analysere en række associationer, og dette kan øge risikoen for tilfældige falske positive resultater (massesignifikans). En undersøgelse, der analyserer et stort antal associationer mellem forskellige eksponeringer og forsøgsudfald (outcomes), bør anvende specielle statistiske metoder. **I disse tilfælde bør en statistiker bedømme den interne validitet af undersøgelsen, før den godtages som evidens.**

Sektion 2 forholder sig til den generelle metodologiske kvalitet af casekontolundersøgelsen, baseret på svarene i sektion 1, gradueret i tre grader:

++ Alle eller de fleste kriterier er opfyldt.

Kriterier, der ikke er opfyldt, vil **meget sjældent ændre** undersøgelsens konklusioner.

+ Nogle kriterier er opfyldt.

De kriterier, der ikke er opfyldt eller grundigt beskrevet, vil **sjældent ændre** studiets konklusioner.

÷ Få eller ingen kriterier er opfyldt.

Undersøgelsens konklusioner kan **meget vel ændres**.

Denne graduering, sammenholdt med typen af undersøgelsen, afgør det endelige evidensniveau.

Formålet med de to andre spørgsmål er at sammenfatte jeres syn på casekontolundersøgelsens kvalitet og dens anvendelighed på netop jeres referenceprogramms patientmålgruppe.

Sektion 3 sammenfatter nøglepunkter om artiklen, som skal indføres i evidens Tabellen ved næste trin i processen.