

## Noter til SfR checkliste 3 – Kohorteundersøgelser

Denne checkliste anvendes til undersøgelser som er designet til at besvare spørgsmål af typen "hvad er effekten af denne eksponering?". Den relaterer sig til undersøgelser, der sammenligner en gruppe, der har været udsat for en specifik eksponering, med en anden gruppe som enten ikke blev eksponeret eller eksponeret i en anden grad.

Kohorteundersøgelser kan være prospektive (når eksponeringen er defineret og deltagerne er udvalgt før sygdommen/resultatet fremkommer) eller retrospektive (når eksponeringen er bedømt efter erkendelse af sygdommen, ofte ved gennemgang af journaler). Retrospektive undersøgelser anses generelt for at være en svagere metode, og bør ikke gives en 2++ graduering.

**Sektion 1** afdækker den interne validitet af artiklen. Det vurderes om undersøgelsen er udført grundigt, og om undersøgelsens udfald skyldes den behandling der undersøges. Hvert spørgsmål afdækker et område af metodologien, som har væsentligt betydning for en undersøgelses konklusioner.

På grund af det potentielle komplekse design af denne type undersøgelser, er der færre kriterier, der automatisk kan afgøre om undersøgelsen kan anvendes som evidens. Det er primært et spørgsmål om troværdighed, når det afgøres om der eksisterer en sandsynlig sammenhæng mellem eksponering og udfald/sygdom (outcome). Troværdighed bygger på en række krav til undersøgelsesdesign, og hvorledes undersøgelsen inddrager disse krav i selve udførelsen. En undersøgelse, der ikke tager højde for et eller to af de nedennævnte punkter, bør forkastes.

### 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 de eksponerede og ikke-eksponerede populationer sammenlignelige ved start?*

## Sekretariatet for Referenceprogrammer, SfR

Det er vigtigt, at grupperne, der indgår i undersøgelsen, er så ens som muligt mht. alle andre karakteristika end eksponeringsstatus og eventuelle relevante prognostiske faktor eller markører.

**Hvis undersøgelsen ikke indeholder klare definitioner af baggrundspopulationen og indgangskriterier for deltagere, skal artiklen forkastes.**

### *1.3 Er deltagelsesraten angivet for både eksponerede og ikke-eksponerede ved start?*

Dette spørgsmål går på spørgsmål om ætiologi, f.eks. en kohorteundersøgelse af rygere versus ikke rygere. Deltagelsesraten er defineret som antal deltagere i undersøgelsen i forhold til antallet af mulige deltagere, og skal beregnes særskilt for eksponerede/ ikke-eksponerede. Hvis der er stor forskel i deltagelsesraten i de to grupper, indikerer det, at der kan forekomme en signifikant grad af selektionsbias, og undersøgelsesresultaterne skal vurderes med betydelig varsomhed.

### *1.4 Er muligheden for, at nogle deltagere allerede fra starten havde sygdommen (outcome), diskuteret?*

Såfremt nogle af deltagerne allerede har sygdommen (outcome) ved undersøgelsens start, vil det påvirke det endelige resultat. En vel gennemført undersøgelse vil forsøge at estimere sandsynligheden for denne hændelse, og inddrage vurderingen i analyserne ved anvendelse af sensitivitetsundersøgelser eller andre metoder.

### *1.5 Hvor stor en del af undersøgelsens deltagere udgik før tid?*

Det skal give anledning til bekymring, hvis antallet af patienter der udgår af studiet (drop outs) er meget højt. Generelt anses en frafaldsrate på 20 % som værende acceptabelt, men i længere varende kohorteundersøgelser vil man acceptere højere frafaldsrater. Før en undersøgelse nedgraderes eller forkastes må det dels vurderes *hvorfor* patienterne udgik, dels om frafaldsraterne var sammenlignelige for eksponerede/ ikke-eksponerede. Bestræbelser på en opfølgning af (followup) af deltagere der udgik, må ses som en indikator for en velgennemført undersøgelse.

### *1.6 Er der en sammenligning af eksponeringsstatus for gennemførende deltagere, og de der udgik?*

## Sekretariatet for Referenceprogrammer, SfR

For at få valide resultater er det essentielt, at undersøgelsens deltagere repræsenterer baggrundspopulationen. Der er altid en mulighed for at deltagere, der udgår, adskiller sig signifikant fra dem som gennemfører undersøgelsen. En vel gennemført undersøgelse vil søge at identificere enhver forskel mellem gennemførende og ikke-gennemførende deltagere, i både den eksponerede og den ikke-eksponerede gruppe. Enhver indikation af at der er forskel, bør føre til at undersøgelsesresultaterne vurderes med betydelig varsomhed.

### 1.7 Er målene (outcomes) klart definerede?

Når først deltagerne er startet i undersøgelsen, bør de følges til specifikke slutresultater eller til målet for undersøgelsen optræder. I en undersøgelse af fx effekten af fysisk aktivitet på hjertedødsfald blandt midaldrende mænd, skal deltagerne følges enten til død, til en prædefineret alder eller til undersøgelsens afslutning.

**Hvis målene (outcomes) og de anvendte kriterier for at måle dem ikke er tydeligt defineret, skal undersøgelsen forkastes.**

### 1.8 Er vurderingen af målene (outcomes) blindet mht. eksponeringsstatus?

Hvis personen der analyserer data er blindet mht. deltagernes eksponeringsstatus, mindskes risikoen for bias på resultaterne. Undersøgelser hvor dette er tilfældet, bør gradueres højere end dem hvor det ikke var tilfældet, eller hvor der ikke var tilstrækkelig blinding.

### 1.9 Hvis blinding var umulig, har kendskab til eksponeringsstatus så haft indflydelse på vurderingen af målene (outcomes)?

Blinding kan være umulig i mange kohorteundersøgelser. For at bedømme graden af eventuel bias kan det være formålstjenligt at sammenligne udvalgte mål fra dataprocessen i de forskellige grupper, fx hyppigheden af observationerne, hvem der foretog observationerne, detaljeringsgraden og fuldstændigheden af observationerne. Såfremt disse mål er sammenlignelige mellem grupperne, er der større sikkerhed for at resultatet er korrekt.

## Sekretariatet for Referenceprogrammer, SfR

### *1.10 Var metoden til at bedømme eksponeringsstatus eller de prognostiske faktorer tilstrækkelig?*

En vel gennemført undersøgelse bør angive, hvorledes graden af eksponering eller tilstedeværelsen af prognostiske faktorer var målt. Uanset hvilke mål der er anvendt, må det fremgå tydeligt, om deltagerne har været eller ikke har været eksponerede og omfanget af en evt. eksponering, ligeledes om de frembyder eller ikke frembyder en specifik prognostisk faktor. Klart beskrevne og pålidelige mål øger tilliden til undersøgelsens kvalitet.

### *1.11 Er der evidens for, at metoden til bedømmelse af målene (outcomes) var troværdig og pålidelig?*

Inddragelse af evidens fra andre kilder eller tidligere undersøgelser, der viser validiteten og troværdigheden af metoden, der er anvendt ved vurdering af resultaterne, øger undersøgelsens kvalitet.

### *1.12 Er eksponeringsgrad eller prognostiske faktorer vurderet mere end én gang?*

Pålideligheden til datakvaliteten øges hvis eksponeringsgrad eller tilstedeværelse af prognostiske faktorer er vurderet mere end én gang. Uafhængig vurdering af mere end en forsker (investigator) er ønskeligt.

### *1.13 Er de vigtigste confoundere identificeret og medinddraget i tilstrækkelig grad i undersøgelsesdesign og i analyserne?*

Confounding er sløring af en sammenhæng mellem eksponering og mål (outcome) af en anden faktor, der er associeret med både eksponering og målet. 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 bedømt eller medinddraget i analyserne. Ved en klinisk vurdering skal det vurderes 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.**

## Sekretariatet for Referenceprogrammer, SfR

### 1.14 Er der anvendt ens databehandling i de forskellige grupper?

For at reducere muligheden for bias, 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.**

### 1.15 Er der anført 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 undersøgelser, der viser eller ikke viser en effekt af behandlingen. Undersøgelser der angiver en enkelt værdi uden anførelse af sikkerhedsintervaller, bør vurderes med varsomhed.

### 1.16 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 undersøgelsens 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 til undersøgelsens resultater.

### 1.17 Er der foretaget korrektion for multiple statistiske tests (hvis relevant)?

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 medføre problemer med falsk positive resultater. En undersøgelse der analyserer et stort antal associationer mellem forskellige eksponeringer og mål (outcomes), bør anvende specielle statistiske metoder. **I disse tilfælde bør en statistiker bedømme den interne validitet af undersøgelsen, før den godtages som evidens.**

## Sekretariatet for Referenceprogrammer, SfR

**Sektion 2** forholder sig til den generelle metodologiske kvalitet af kohorteundersøgelsen, 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 kohorteundersøgelsens kvalitet, og dens anvendelighed på netop Jeres referenceprograms patientmålgruppe.

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