



Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet



Studiedesigns: Case-kontrolundersøgelser

Mads Kamper-Jørgensen, lektor, maka@sund.ku.dk

Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab



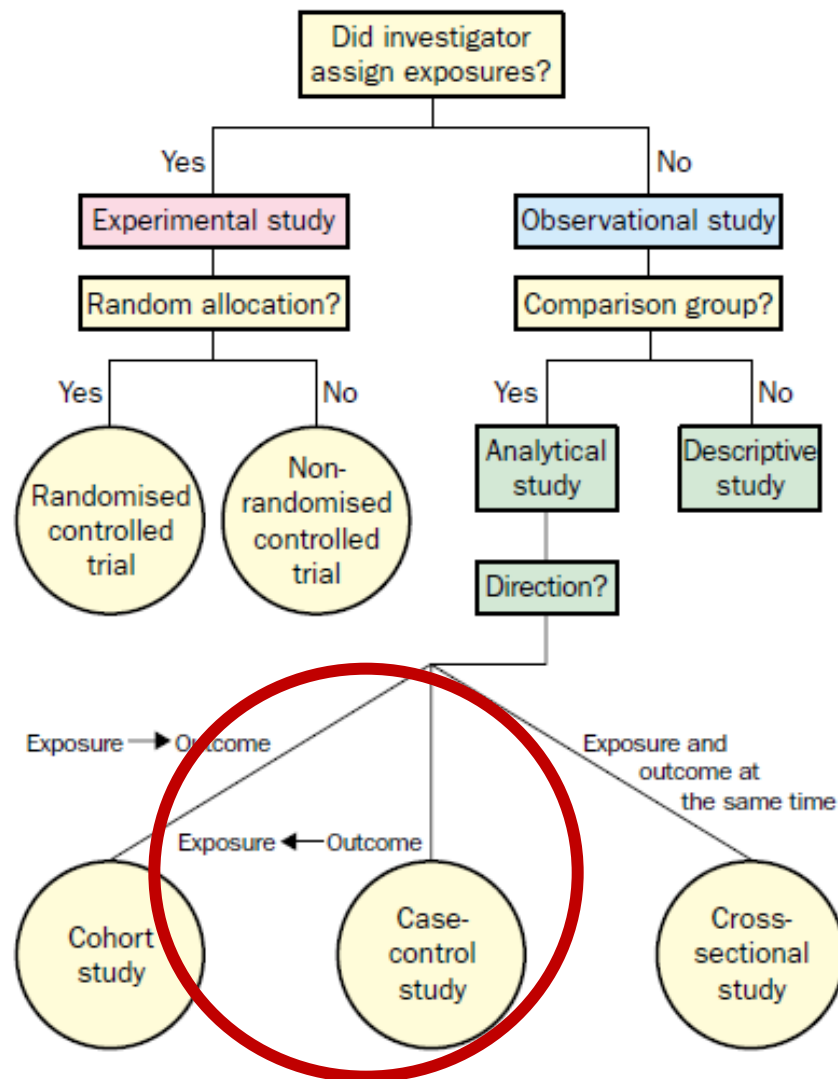
Sidste gang

Vi snakkede om

- Kohorteundersøgelsen kan undersøge skadelige eksponeringer
- Kan give bedre og billigere svar end RCT
- Er grupperne ombyttelige? Sandsynligvis ikke
- Tabel 1 og justering
- Udgangspunkt i eksponering, udfald identificeres over tid
- Minimum to målinger over tid
- Lukkede og åbne kohorter
- Prospektive og historiske kohorter
- Kan undersøge sjældne eksponeringer og mange udfald
- Temporaliteten er givet



Epidemiologiske studier



Hvorfor case-kontrolundersøgelse?

- Hvis udfaldet er sjældent

Childcare in the first 2 years of life reduces the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia

M Kamper-Jørgensen¹, A Woodward², J Wohlfahrt¹, CS Benn³,
J Simonsen¹, H Hjalgrim¹ and K Schmiegelow^{4,5}

- Hvis man vil undersøge mange eksponeringer

Perinatal and Crowding-Related Risk Factors for Invasive Pneumococcal Disease in Infants and Young Children: A Population-Based Case-Control Study

Thomas Hjuler,¹ Jan Wohlfahrt,¹ Jacob Simonsen,¹ Margit S. Køltoft,² Anders Koch,¹ Mads Kamper-Jørgensen,¹ Robert J. Biggar,^{1,2} and Mads Melbye¹

- Hvis analyserne er dyre

Opposite effects of microchimerism on breast and colon cancer

Mads Kamper-Jørgensen^{a,b,*}, Robert J. Biggar^b, Anne Tjønneland^c, Henrik Hjalgrim^b, Niels Kroman^d, Klaus Rostgaard^b, Casey L. Stamper^e, Anja Olsen^c, Anne-Marie N. Andersen^a, Vijayakrishna K. Gadi^{e,f}



Hvordan bruges begreberne?

Studiepopulation

- De personer, der indgår i en undersøgelse

Målpopulation

- Den population som studiepopulationen skal repræsentere

Kildepopulation

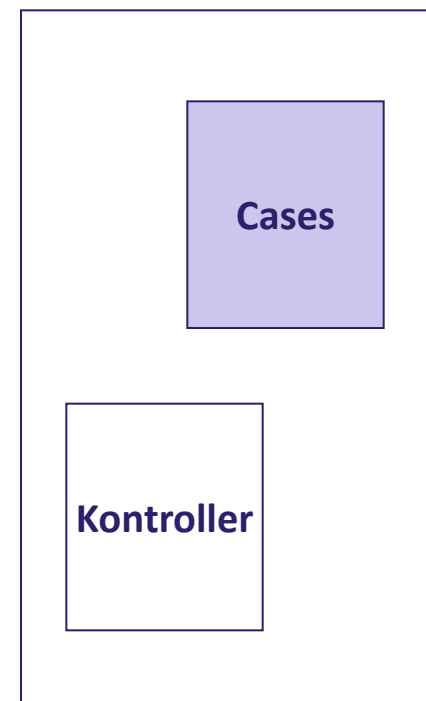
- Den population, der er kilde til sygdomstilfælde i en undersøgelse eller den population de syge rekrutteres fra



Grundprincip

- Betragt kildepopulationen som en hypotetisk kohorte
- Forskeren indsamler ikke eksponeringsoplysninger på samtlige personer, men kun dem der har det udfald man interesserer sig for (cases) og en stikprøve fra kildepopulationen (kontroller)
- Derfor er case-kontroldesignet
 - Økonomisk
 - Velegnet til at undersøge sjældne udfald

Kildepopulation



Grundprincip

- Case-kontroldesignet tager udgangspunkt i cases og en stikprøve af kontroller fra kildepopulationen
- Man sammenligner *eksponeringshyppigheden* blandt cases og kontroller
- Betegnes ofte retrospektivt design, men kan godt være prospektivt – brug derfor betegnelsen case-kontrol
- Kontrollerne skal repræsentere eksponeringshyppigheden i kildepopulationen



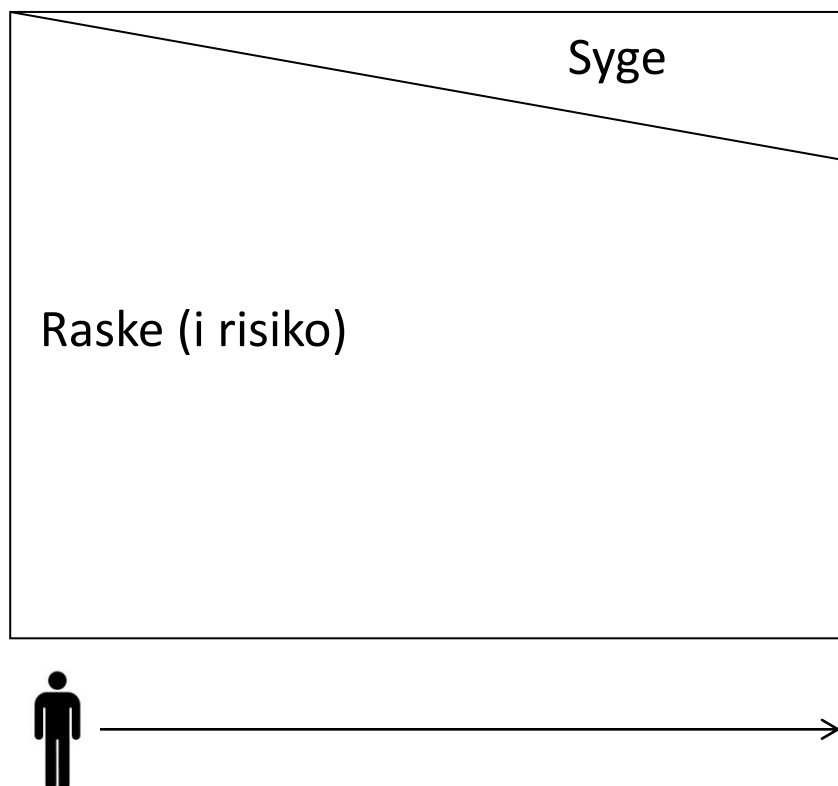
Grundprincip

- Udvælgelsen af kontroller skal ske uafhængigt af eksponeringen
- Kontrollerne skal udvælgес fra samme kildepopulation, dvs. de har en teoretisk mulighed for at blive case
- Derfor kan alle case-kontrolundersøgelser betragtes som værende indlejret (*nested*) i en hypotetisk kohorte



Tilbage til kohortedesignet

I en kohorteundersøgelse kender vi antallet ved start eller risikotiden



Resultater fra kohorteundersøgelsen

| Eksponering | Syge | Raske | Antal ved start | Risikotid |
|--------------------|-------------|--------------|------------------------|------------------|
| + | a | b | N^+ | T+ |
| - | c | d | N^- | T- |

Risiko: a/N^+ og c/N^-

Relativ risiko: forholdet mellem de to risici

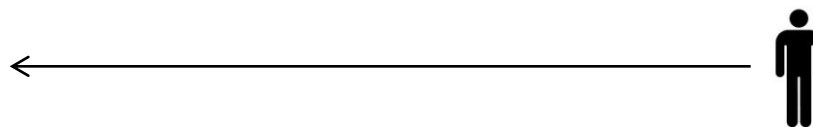
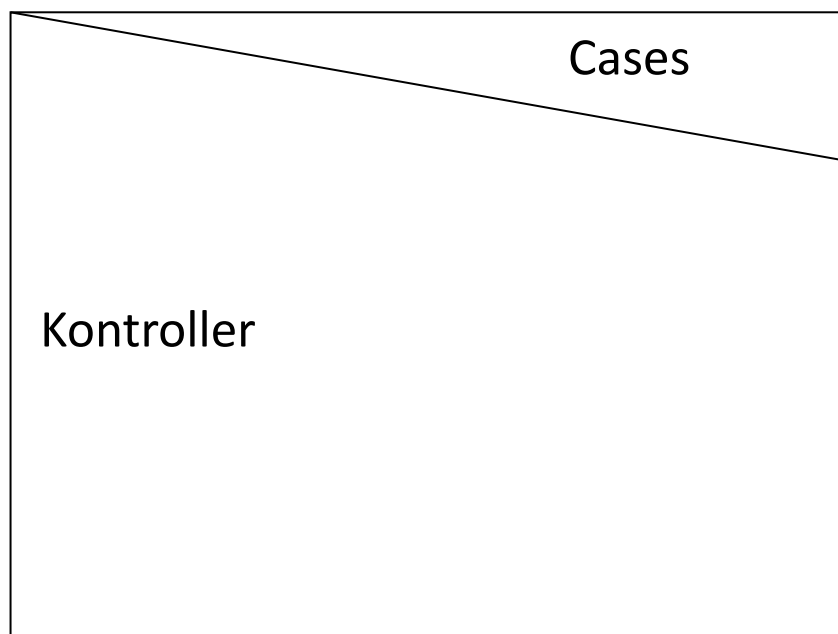
Incidensrate: a/T^+ og c/T^-

Incidensrateratio: forholdet mellem de to incidensrater



Case-kontrolldesignet

I et case-kontrolstudie vælger forskeren selv hvor mange kontroller man samler per case. Derfor kan man ikke beregne RR eller IRR



Hvad gør man så?

- Det giver ikke mening at spørge 'Hvor mange blev cases blandt de eksponerede?', fordi forskeren selv vælger hvor mange kontroller man vil sample
- Derfor spørger man den anden vej rundt om 'Hvor mange blandt hhv. cases og kontroller var eksponeret?'
- Udtrykkes ved odds og odds ratio



Resultater fra case-kontrolundersøgelsen

| Eksponering | Syge | Raske |
|--------------------|-------------|--------------|
| + | a | b |
| - | c | d |

Odds: a/c og b/d

Odds ratio: forholdet mellem de to odds



De største udfordringer

- At identificere kontroller som er repræsentative for den kildepopulation hvorfra cases kommer
- Venne-kontroller, hospitals-kontroller, nabolag-kontroller, tilfældigt sample fra befolkningen, random digit dialing, snow ball sampling
- At man i mange tilfælde må spørge til eksponering tilbage i tiden
- Kan give anledning til fejl (bias)



Er det en case-kontrolundersøgelse?

Dagens afstemning på

- www.madskamper.dk/afstemning



Typer af case-kontrolundersøgelser

Case-noncase

- Kontroller udvælges efter at alle cases blev cases, blandt de som ikke blev cases

Case-kontrol med density sampling

- Kontroller udvælges løbende på det tidspunkt hvor casen bliver case, blandt de personer som var under risiko

Case-kohorte

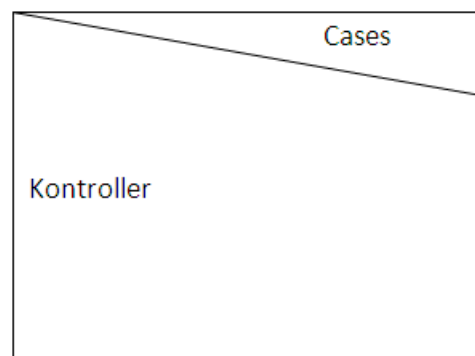
- Kontroller udvælges ved start blandt alle ved baseline



Case-noncase

Forskerens placering afgør tidspunktet for udvælgelsen af kontroller

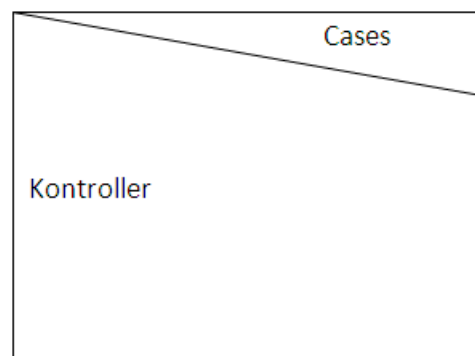
- Kontroller udvælges efter at alle cases blev cases, blandt de som ikke blev cases
- Cases kan ikke indgå i kontrolgruppen
- Associationsmål: OR



Case-kontrol med density sampling

Forskerens placering afgør tidspunktet for udvælgelsen af kontroller

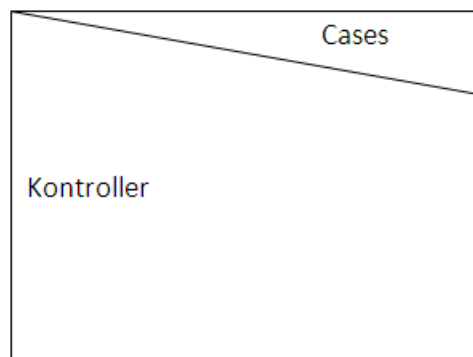
- Kontroller udvælges løbende på det tidspunkt hvor casen bliver case, blandt de personer som var under risiko
- Cases *kan* indgå i kontrolgruppen
- Associationsmål: OR er et direkte estimat af IRR



Case-kohorte

Forskerens placering afgør tidspunktet for udvælgelsen af kontroller

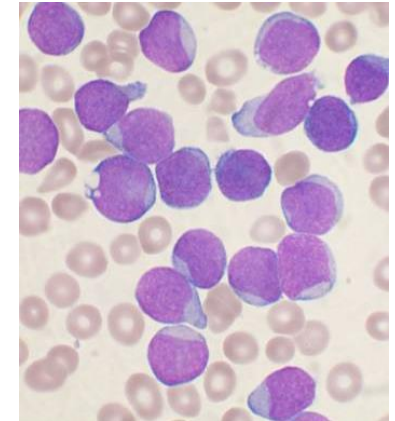
- Kontroller udvælges ved start blandt alle ved baseline
- Cases *kan* indgå i kontrolgruppen
- Associationsmål: OR er et direkte estimat af RR (fuld follow-up) eller IRR (censurering)



Eksempel på density sampling

Infektioner og børneleukæmi

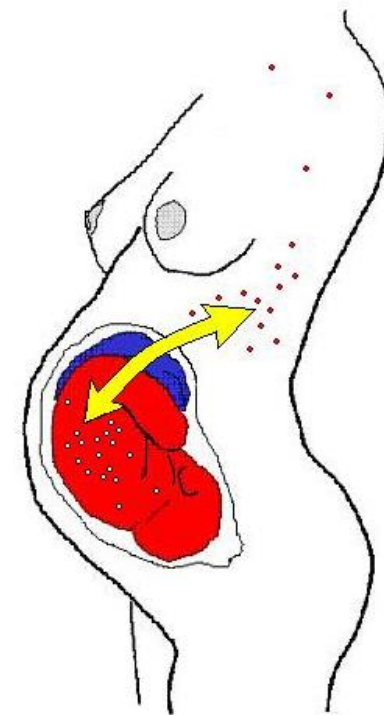
- Børn med ældre søskende får sjældnere leukæmi
- Ældre søskende tager infektioner med hjem
- Kan infektioner beskytte mod børneleukæmi?
- Udgangspunkt i åben kohorte (hele DK)
- Kontroller samplet undervejs, da casen blev en case
- Leukæmi er et sjældent udfald
- 559 børn med leukæmi og 5590 raske kontroller
- OR direkte estimat af IRR



Eksempel på case-kohorteundersøgelse

Føtale celler og cancer

- Mor og barn udveksler celler i løbet af graviditeten
- Beskyttende effekt af graviditet på f.eks. brystkræft
- Kan barnets celler beskytte mor?
- Udgangspunkt i lukket kohorte (Kost, Kræft og Helbred)
- Kontroller samplet ved baseline blandt alle i kohorten
- Data er prospektive af natur
- Cancer er ikke et meget sjældent udfald, MEN
- Dyre analyser af blodprøver
- 82 med brystkræft, 67 med tyktarmskræft, 272 raske kontroller
- OR direkte estimat af IRR



Styrker og svagheder

STYRKER

- Sjældne udfald
- Hurtigere og billigere
- Med ordentlig udvælgelse af kontroller direkte estimat af enten RR eller IRR
- Udforske mange eksponeringer

SVAGHEDER

- Udvalgelsen af kontroller kan være vanskeligt
- Ofte retrospektive data om eksponering
- Ingen direkte risikoestimer, men estimer af risikoestimer
- Kan være svært at bestemme temporalitet



Kohorte- vs. case-kontrol design

| Kohorteundersøgelse | Case-kontrolundersøgelse |
|--|--|
| Komplet population | Stikprøve |
| IR, IRR, IRD, R, RR, RD, O, OR, OD, kan beregnes | Kun O og OR kan beregnes |
| Muliggør studie af forskellige sygdomme (og eksponeringer) | Muliggør studie af forskellige eksponeringer |
| Prospektivt | Retro- eller prospektivt |



Guidelines for publicering

The STROBE statement:

Von Elm E et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement - *Guidelines for Reporting Observational Studies*. *Epidemiology* 2007;18:800-04.



Næste gang

Alternative designs

Gennemgang af andre designtyper, herunder principperne for, samt styrker og svagheder ved tværsnitsdesignet

