

# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

Prof. dr. Armand R.J. Girbes

Hoofd Afdeling Intensive Care Volwassenen



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

- **Wie is hierin een expert?**
  - enige bescheidenheid
  - beetje overdrijven
  - enige humor



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

- “Schrijf eerst het artikel”



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

- Nieuwsgierigheid
- Attitude:
  - kritisch
  - show me data, not opinions
- Vraag formuleren
- Vraag nauwkeurig formuleren
  - onderzoek opzetten  $\neq$  data verzamelen en in PC stoppen



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

- In vraagstelling zit:
  - meetbaar “primary endpoint”
    - nuttig? relevantie? goed te definiëren?
    - surrogaat of hard “endpoint”
  - nulhypothese
- Bedenk:
  - is het werkbaar? (feasible)
    - Vb. rtPA is beter dan Streptokinase bij PE



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

- Schrijf je idee en bedachte uitvoering op
  - maakt nauwkeurig formuleren noodzakelijk!!
- Zoek en bestudeer relevante literatuur
  - maak samenvatting (al vast je review!)
- Bespreek met collegae en ervaren onderzoekers
  - CWO
  - zoek kritiek en kritiek en kritiek
  - consulteer “statisticus”



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

- **Welke studie opzet kies je?**
  - prospectief
  - retrospectief
    - altijd bias
  - descriptief
  - interventie



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

- **Type onderzoek**
  - Experiment
    - dierstudie of vrijwilliger in gecontroleerde omgeving
  - Clinical Trial
    - interventie in groep van patiënten
  - Survey
    - metingen in groep patiënten / steekproef van individuen



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

- **Voorbeeld retrospectieve studie**
  - Evaluatie
    - nieuw lig. cruciforme ant.
    - nieuwe operatie methode
  - n = 15 met ruptuur lig. cruc. ant.
    - (2 prof voetballers)
  - Vergelijken met historische controles



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

- **Resultaten**

- 1 jaar vervolg
- uitstekend  $n = 12$ 
  - hervatten sport (incl. prof voetballers)
  - hervatten werk
- goed  $n = 2$ 
  - hervatten werk
- redelijk  $n = 1$



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Nieuwe methode

- n = 15
- succes = 93%
- makkelijke chirurgische techniek

## Oude methode

- n = 18
- succes 56%

## Conclusie

**Nieuw methode is beter**

**De nieuwe methode wordt geadviseerd.**



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

- Onderzoeker bias
- Patiënt selectie bias
- Postoperatieve behandeling identiek?
- Chirurgische vaardigheden identiek?
- Is 1 jaar vervolg wel gepast?



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Parallel groep vergelijking

- Iedere groep andere behandeling
- Beide groepen starten tegelijkertijd
- analyse door vergelijken groepen



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## **Single blind**

Subjects are unaware of which treatment

## **Double blind**

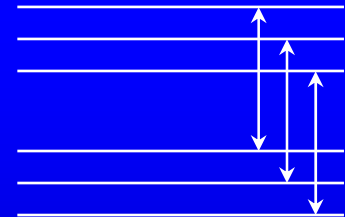
Subjects and investigators are unaware of which treatment



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Gepaarde of gematchte vergelijking

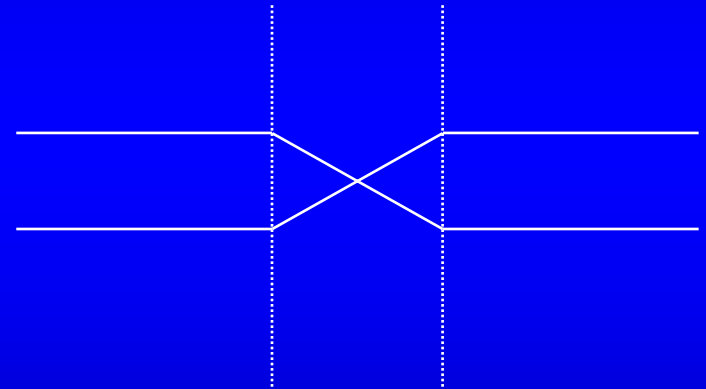
- Subjects met verschillende behandeling worden gematcht
  - leeftijd, geslacht, etc.
- Analyse in termen van verschil tussen paren subjects



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Crossover

- **Ieder individu ontvangt**
  - interventie behandeling
  - controle behandelingin onwillekeurige volgorde  
gescheiden door washout periode



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Factorial design

- >1 independent variable on outcome
  - e.g. 2x2 factorial design
    - placebo
    - aspirin
    - streptokinase
    - streptokinase + aspirin

	<b>Aspirin</b>	<b>Placebo</b>
<b>Streptokinase</b>	Aspirin + Streptokinase	Streptokinase + Placebo
<b>Placebo</b>	Aspirin + Placebo	Placebo + Placebo



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

- **Therapy**
  - drug treatment, surgical procedures, other interventions
- **Diagnosis**
  - validity of diagnostic test
  - reliability of diagnostic test
- **Screening**
  - value of test in large population (presymptomatic stage)

**Randomized controlled trial**

**Cross sectional survey**

comparison new test & gold standard

**Cross sectional survey**



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

- **Prognosis**
  - follow-up from early stage
- **Causation**
  - relation putative harmful agent and development of illness

**Longitudinal cohort study**

**Cohort study**

**Case-control study**

**Case reports may provide crucial information**



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Randomized controlled trials

- Randomization
  - How
  - Random allocation - is it possible?
- Randomization - error
  - consecutive alternative randomization
  - odds or even d.o.b
  - odds or even date



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Randomized controlled trials

- Disadvantages
  - expensive and time consuming
  - in general
    - not done
    - too few patients
    - too short period
  - often surrogate endpoints
  - failure to randomize all eligible patients = bias



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Randomized controlled trials and clinical practice applicability

- exclusion criteria
- inclusion bias
- is an important endpoint studied?



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Cohort studies

- British doctors n=40,000 follow up - any death
  - non-smokers
  - light smokers
  - moderate smokers
  - heavy smokers

**Lung cancer**

Doll R, Hill. BMJ, 1964



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Case control studies

- identified patients matched with controls
- e.g.
  - prone position and sudden infant death
  - overhead power cables and leukemia
- never proves causality



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Cross sectional survey

- Representative sample of patients is studied
- e.g.
  - height of 3 year old Portuguese children
  - which toothpaste is preferred by ICU nurses



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Case reports

- Do not underestimate!!
- E.g.
  - McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961;ii:1358  
**n=2**



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Some comments on methodology

- Does the inclusion and exclusion represent real life?
- Is it really double blind?
  - Beta blocker trials
  - Immediate hemodynamic effects



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

## Results

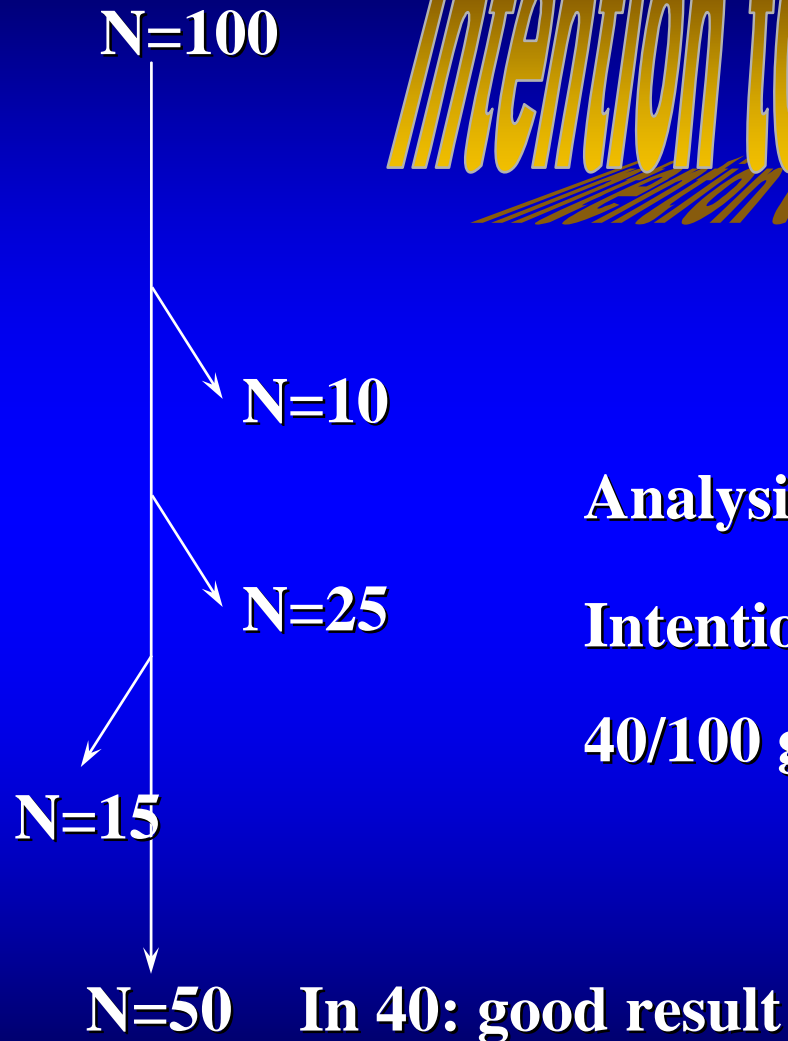
data & interpretation

- Completeness of follow-up
  - drop-outs!

*Intention to treat analysis*



# Intention to treat analysis



**Analysis: 40/50 good result = 80%!!!**

**Intention to treat analysis:**

**40/100 good result = 40%!!!**



# *Intention to treat analysis*

**Related to post-hoc analysis  
or subgroup analysis**



# Intention to treat analysis

## New enteral feeding compound

- Results:**
- Total group - no differences
  - Subgroup > “1126” ml/day
    - significant better outcome



# Hoe zet ik mijn onderzoek op?

- **Conclusies**

- wees nieuwsgierig
- definieer **NAUWKEURIG** de vraagstelling !!!
  - en het eindpunt !!!
- sta open voor kritiek
- bespreek met methodoloog
- bezie “haalbaarheid”

