

- 1 Du har arbetat på en intensivvårdsavdelning på ett regionalt sjukhus och har ansökt om en doktorandtjänst.

Du har blivit ombedd att presentera en relevant artikel som en del av intervjuprocessen eftersom forskargruppen du sökt dig till fokuserar på att förbättra behandlingen och resultatet av sepsis.

Du söker på PubMed och hittar följande artikel som intresserar dig:

Jung SY, Lee MT, Baek MS, Kim WY. Vitamin C for  $\geq 5$  days is associated with decreased hospital mortality in sepsis subgroups: a nationwide cohort study. *Crit Care* 2022;26:3

Följande frågeserier rör innehållet i denna artikel men även generell kunskap om evidensbaserad medicin.

**Obs!** Det är en bra strategi att läsa igenom alla frågorna innan du läser artikeln eftersom frågornas ordning inte nödvändigtvis följer den ordning olika områden avhandlas i artikeln.

Artikeln beskriver en retrospektiv kohortstudie baserad på data från olika typer av vårdinrättningar som betjänar över 97 % av Koreas befolkning.

Vad menas med en *retrospektiv kohortstudie*?

**Välj ett alternativ:**

- Används för att retrospektivt undersöka en viss grupp individer vid en viss tidpunkt eller under ett kort tidsintervall
- Undersöker en sjukdoms rumsliga och tidsmässiga demografi
- Tillståndet hos grupper av individer med och utan en initial specifik exponering jämför vid studiens slut ✓
- Används för att jämföra individer som drabbats av en viss sjukdom med friska individer
- Används för att studera samband mellan olika riskfaktorer och framtida sjukdom eller tillstånd

---

Totalpoäng: 1

2 Vetenskapliga studier bygger vanligtvis på forskningsfrågor som syftar till att fylla en eller flera luckor i den befintliga kunskapen (s.k. *knowledge gap*).

Vilken kunskapslucka utgjorde den främsta motiveringen för att genomföra denna studie?

**Välj ett alternativ:**

- Effekter av kortvarig behandling med C-vitamin vid sepsis har inte undersökts.
- Det har inte gjorts systematiska översikter av behandling med C-vitamin vid sepsis.
- Randomiserade prövningar av C-vitamin och kombinationsbehandlingar med kortison och tiamin har inte genomförts.
- Tidigare studier av effekten av vitamin C vid sepsis hade låg statistisk styrka eller saknade nödvändiga kontroller. ✓
- Långtidsbehandling med C-vitamin har inte utvärderats.

---

Totalpoäng: 1

3 När du ger din presentation vill du förstås tydligt beskriva studiens huvudsyfte.

Vad ville författarna undersöka?

**Välj ett alternativ:**

- Om infusion av C-vitamin ger bättre överlevnad än peroralt C-vitamin
- Om C-vitamin i  $\geq 5$  dagar förbättrar överlevnaden i populationer med sepsis ✓
- Om C-vitamin, kortikosteroider eller tiamin är förknippat med minskad dödlighet vid sepsis
- Om C-vitamin i  $\leq 5$  dagar eller  $> 5$  dagar minskar dödligheten vid sepsis
- Om C-vitamin kompletterad med tiamin förbättrar överlevnaden vid sepsis

---

Totalpoäng: 1

- 4 I metodavsnittet beskrivs i detalj hur studien genomfördes.  
Hur fastställdes förekomsten av septisk chock i studiekohorten?

**Välj ett alternativ:**

- med hjälp av en specifik ICD-10-kod ✓
- Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) cardiovascular subscore*
- avsaknad av vasopressoradministrering
- enligt Sepsis-3-definitionen
- infektion och organdysfunktion före utskrivning från sjukhuset

---

Totalpoäng: 1

- 5 En viktig aspekt av artikeln var den stora nationella databas som användes och som gjorde det möjligt att inkludera ett stort antal datapunkter.  
Vad användes för att fastställa användningen av C-vitamin, kortikosteroider och tiamin?

**Välj ett alternativ:**

- patienternas journaler
- patienternas läkemedelsdebitering ✓
- ett obligatoriskt rapporteringssystem
- genomsnittet baserat på nationella riktlinjer för sepsisbehandling
- en webbaserad enkät

---

Totalpoäng: 1

**6 Tabell 1** visar en sammanfattning av patienternas baslinjeegenskaper i gruppen som fått C-vitamin och kontrollgruppen.

I kolumnen längst till vänster redovisar författarna de kovariater de tog hänsyn till i analysen medan kolumnen längst till höger redovisar "SMD".

Vad är SMD ett mått på?

**Välj ett alternativ:**

- Hur respektive grupp reagerat på sepsisbehandlingen
- Den statistiska signifikansen av gruppskillnader
- Hur jämförbara kovariaterna är i de två grupperna
- Kovariaternas betydelse
- Kovariaternas genomsnittliga varians

---

Totalpoäng: 1

**7 Figur 2** illustrerar proportionen av överlevande under de första 90 dagarna från inläggningen.

Vilken slutsats kan dras från figuren när det gäller effekten av C-vitamin på dödligheten vid sepsis?

**Välj ett alternativ:**

- C-vitamin ökade överlevnaden oavsett hur många dagar det ordinerats (Fig. 2A).
- En kortare behandling med C-vitamin var effektiv för att minska dödligheten med 15 dagar.
- Patienter som fick C-vitamin i  $\geq 5$  dagar hade minst risk att dö inom 90 dagar.
- Det var mindre sannolikt att människor dog i början än i slutet av tidsperioden.
- Sannolikheten för att C-vitamin förbättrade överlevnaden var mycket liten (0.001).

---

Totalpoäng: 1

**8** **Figur 3** visar antal och procentandelar av patienter som dog enligt varje läkemedelskombination. Oddskvoter (OR) och 95 % konfidensintervall (CI) beräknades i matchade behandlings- och kontrollgrupper.

Vilken behandling påverkade överlevnaden minst?

**Välj ett alternativ:**

- C-vitamin < 5 dagar ✓
- C-vitamin  $\geq$  5 dagar
- C-vitamin  $\geq$  5 dagar + inget tiamin + ingen steroid
- C-vitamin  $\geq$  5 dagar + tiamin < 5 dagar + ingen steroid
- C-vitamin  $\geq$  5 dagar + tiamin < 5 dagar + steroid  $\geq$  5 dagar

---

Totalpoäng: 1

**9** Författarna presenterar en subgruppsanalys i resultatdelen och visar att användning av C-vitamin var förknippad med signifikant lägre risk för dödsfall under vårdtiden och 90-dagarsdödlighet hos patienter med hög ålder ( $\geq$  70 år).

Vad föreslår författarna är en trolig orsak till denna observation?

**Välj ett alternativ:**

- En effekt på proinflammatoriska cytokiner
- Varaktigheten av mekanisk ventilation
- Behandling av specifika undergrupper ✓
- Dialysbehandling
- Kombinerad tiaminbehandling

---

Totalpoäng: 1

- 10** I diskussionen argumenterar författarna att deras resultat är viktiga och kliniskt relevanta. Hur förklarar de att de flesta tidigare studier inte har lyckats visa förbättrad överlevnad efter C-vitaminbehandling?

**Välj ett alternativ:**

- Kortare behandlingsperioder
- Mindre studier
- Felaktig fall-kontrollmatchning
- Sämre randomisering
- Lägre doser av C-vitamin

---

Totalpoäng: 1

- 11** Författarna spekulerar i att sepsis skulle kunna nedreglera den cellulära natriumberoende C-vitamintransportören och därmed resultera i lägre C-vitaminnivåer i vävnaderna. Vilken referens används för att stödja detta påstående?

**Välj ett alternativ:**

- Carr et al (2020)
- Evans et al. (2021)
- Hemila et al. (2020)
- Hickling och Nitti (2013)
- Subramanian et al. (2018)

---

Totalpoäng: 1

- 12** I diskussionen bör man presentera alla relevanta svagheter med den presenterade studien. Vad menar författarna att den icke-randomiserade studiedesignen kan ha för potentiell begränsning?

**Välj ett alternativ:**

- Avsaknad av vitala tecken och laboratedata
- Den är känslig för ej uppskattade störande faktorer ✓
- Avsaknad av ett mått på sjukdomens svårighetsgrad
- Det är svårt att balansera grupper
- Bias är oundviklig i den använda analysen av *propensity score*

---

Totalpoäng: 1

- 13** Förutom den rapporterade studiens svagheter bör man i diskussionen även presentera relevanta styrkor.

Vad framställer författarna som en särskild styrka med den genomförda studien?

**Välj ett alternativ:**

- Exakta kostnader för behandling av sepsis har tagits fram
- Enskilda effekter av C-vitamin och tiamin utvärderades ✓
- De terapeutiska steroidkoncentrationerna optimerades
- Uppgifter med hög upplösning om administrering av C-vitamin erhöles
- Riktlinjer fastställdes för användningen av kortikosteroider vid septisk chock

---

Totalpoäng: 1

- 14** Resultatet från studien visar att de sepsispatienter som behandlades med C-vitamin i  $\geq 5$  dagar hade signifikant lägre dödlighet än de som inte behandlades ( $p < 0,001$ ).

Trots detta anger författarna när de sammanfattar sina slutsatser, att resultatet bör tolkas med försiktighet eftersom skillnaden i mortalitet var liten.

Vad är en rimlig förklaring till att en mycket liten effekt har en mycket hög statistisk signifikans?

**Välj ett alternativ:**

- Resultatet av PS-analys av uppmätta confounders
- Att analysen genomfördes på undergrupper
- Patienternas heterogenitet
- Studiens icke-randomiserade utformning
- Den stora urvalsstorleken ✓

---

Totalpoäng: 1

- 15** Vid intervjun frågar din framtida handledare om du kanske skulle kunna genomföra en prospektiv studie i en musmodell av sepsis för att utvärdera den optimala tidpunkten och dosen för behandling med C-vitamin.

Vad är anledningen till att en sådan musmodell förmodligen är irrelevant för C-vitaminbehandling av människor?

**Välj ett alternativ:**

- Möss har en mycket kortare livslängd än människor
- Möss men inte människor syntetiserar C-vitamin ✓
- C-vitamin har andra funktioner hos möss än hos människor
- Möss har en högre ämnesomsättning än människor
- Musmodeller av sepsis är otillförlitliga

---

Totalpoäng: 1