

UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

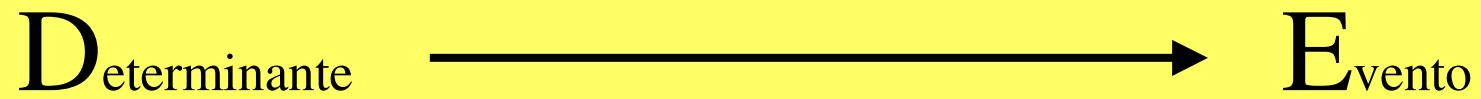
Evidence-Based Medicine

Disegni di studio di efficacia

Fabrizio Faggiano

Novara, 18 febbraio 2003

Come misurare un rapporto causale?



Come misurare un rapporto causale?

NODI METODOLOGICI

TIPI DI STUDIO

OSSERV.LE

SPER.LE

Fonti di errore casuale

Natura probabilistica dei fenomeni biologici

campione

campione

Fonti di errore sistematico

Variabilità della storia naturale

reference

reference

Interferenza di concause (confondimento)

controllo

randomizzazione

Influenza dell'osservatore

cecità/aggiust.

cecità

Effetti estranei (suggestione, recall bias..)

aggiustamento

placebo

Confondimento (I)

Comparison of treatment of renal calculi by open surgery and percutaneous nephrolithotomy

Intervention	N.	Successes	Success rate
Open surgery	350	273	78%
Percutaneous Nephrolithotomia	350	289	83%

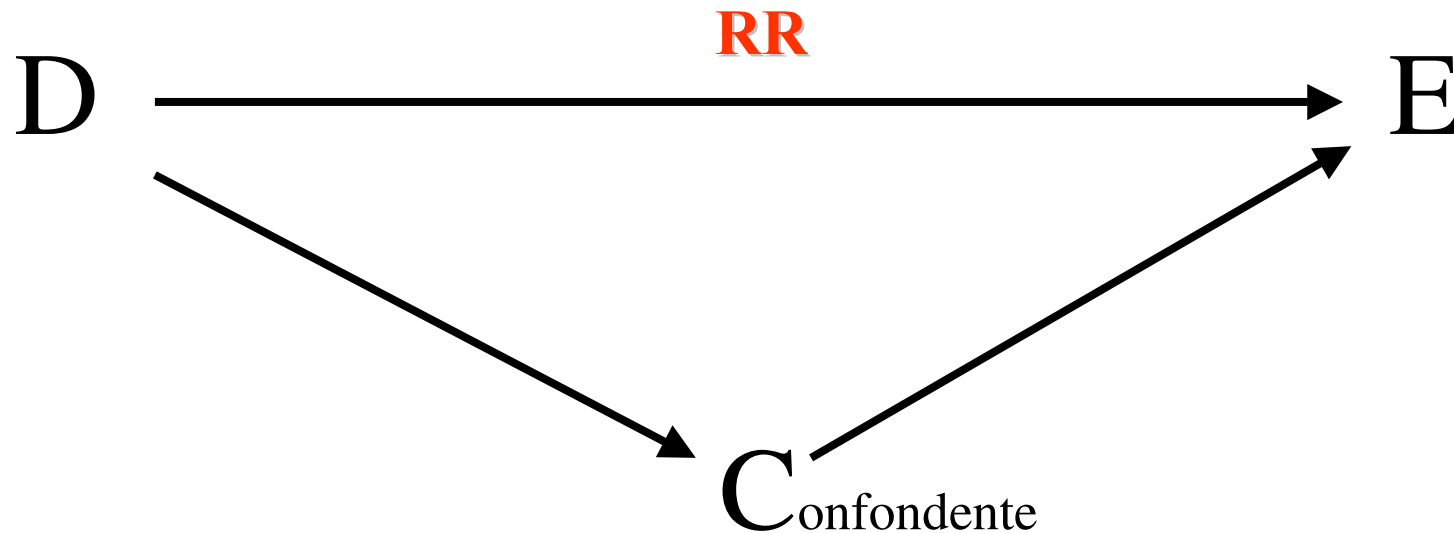
...Success was achieved in 273(78%) patients after open surgery, 289 (83%) after percutaneous nephrolithotomy...

Confondimento (II)

Stratified analysis by size of stones

Intervention	N.	Successes	Success rate
<2 cm stones			
Open surgery	87	81	93%
Percutaneous nephrolithotomia	270	234	87%
≥2 cm stones			
Open surgery	263	192	73%
Percutaneous nephrolithotomia	80	55	69%

Confondimento (III)



Il confondente è una concausa dell'evento in studio che è statisticamente associata con il determinante

Confondimento: esempi

	DETERMINANTE	EVENTO	CONFONDENTE
1	FUMO	CIRROSI	alcool
2	ESPOSIZIONI PROFESIONALI	CA. POLMONARE	fumo
3	TRATTAMENTO PER CA	GUARIGIONE	stadio della malattia

Controllo del confondimento

Def: disegni particolari dell'osservazione in grado di neutralizzare l'effetto del/dei confondenti

Presupposto è la identificazione di tutti i confondenti (ad eccezione della randomizzazione)

Controllo del confondimento

RESTRIZIONE

eliminazione dalla popolazione-base dello studio di una o più categorie di confondente in modo che ne rimanga una soltanto.

Es: (1) ca-co ospedaliero, sia i casi (al primo ricovero per cirrosi) che i controlli (ricoveri per cause non associabili al fumo) dovranno essere bevitori (o non bevitori).

ACCOPPIAMENTO

il controllo viene scelto in base al caso: deve essere portatore degli stessi fattori di confondimento.

Es: (1) in un ca-co di popolazione, per ogni caso (prima diagnosi di cirrosi), un controllo (campione di popolazione sano) non bevitore.

STRATIFICAZIONE

l'informazione sul confondente viene accuratamente raccolta dallo studio, e le analisi effettuate separatamente per i soggetti con confondente rispetto a quelli senza.

Es: (2) coorte di esposti a cancerogeni professionali, rischi relativi separati per fumatori e non fumatori.

STANDARDIZZAZIONE

la presenza del confondente viene accuratamente raccolta dallo studio, e applicate tecniche statistiche (RR di Mantel Henzel, analisi multivariata) per avere RR aggiustati per il confondimento.

Es (3): sia per i trattati che per i non verrà raccolto lo stadio della malattia per ottenere RR di guarigione standardizzati tramite analisi multivariata.

RANDOMIZZAZIONE

i candidati allo studio (soggetti che rispondono a criteri di inclusione definiti) vengono assegnati a due gruppi con metodo random. Ad un gruppo viene assegnato il trattamento in studio, all'altro il placebo.

Disegno dell'osservazione

Il disegno dell'osservazione (study design), è quell'insieme di regole e procedure messe in atto per prevenire le distorsioni descritte

Disegno dell'osservazione

← **Caso-controllo** →



→ **Coorte**

1a parte: GLI STUDI DI COORTE

Tipi di determinante

- (esposizione a fattori di rischio)
- Trattamenti
- Interventi riabilitativi
- Interventi palliativi
- Interventi preventivi
- Interventi educativi
- ...

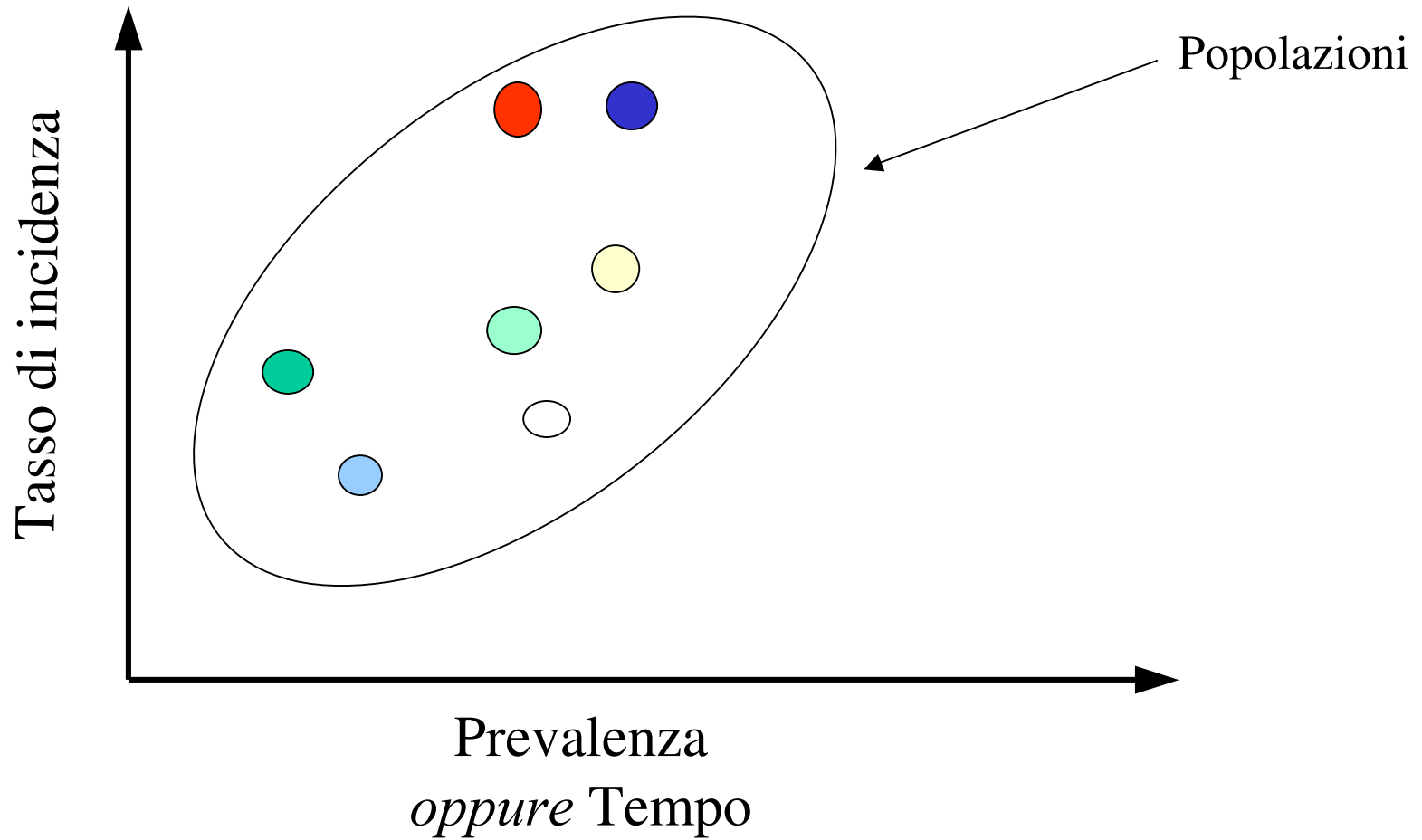
Tipi di evento

- Incidenza (transizioni)
 - malattia
 - decesso (sopravvivenza)
 - disabilità
 - comportamento
 - ...
- Cambiamento di stato
 - valore biologico (p.e. pressione arteriosa)
 - punteggio di una scala (p.e. dolore)
 - qualità della vita
 - opinioni
 - ...

Caratteristiche di qualità dell'evento

- Rispondente all'obiettivo dell'intervento
- Diretto vs surrogato (p.e. pressione arteriosa, CD4)
- Hard vs soft
- Oggettivo vs soggettivo

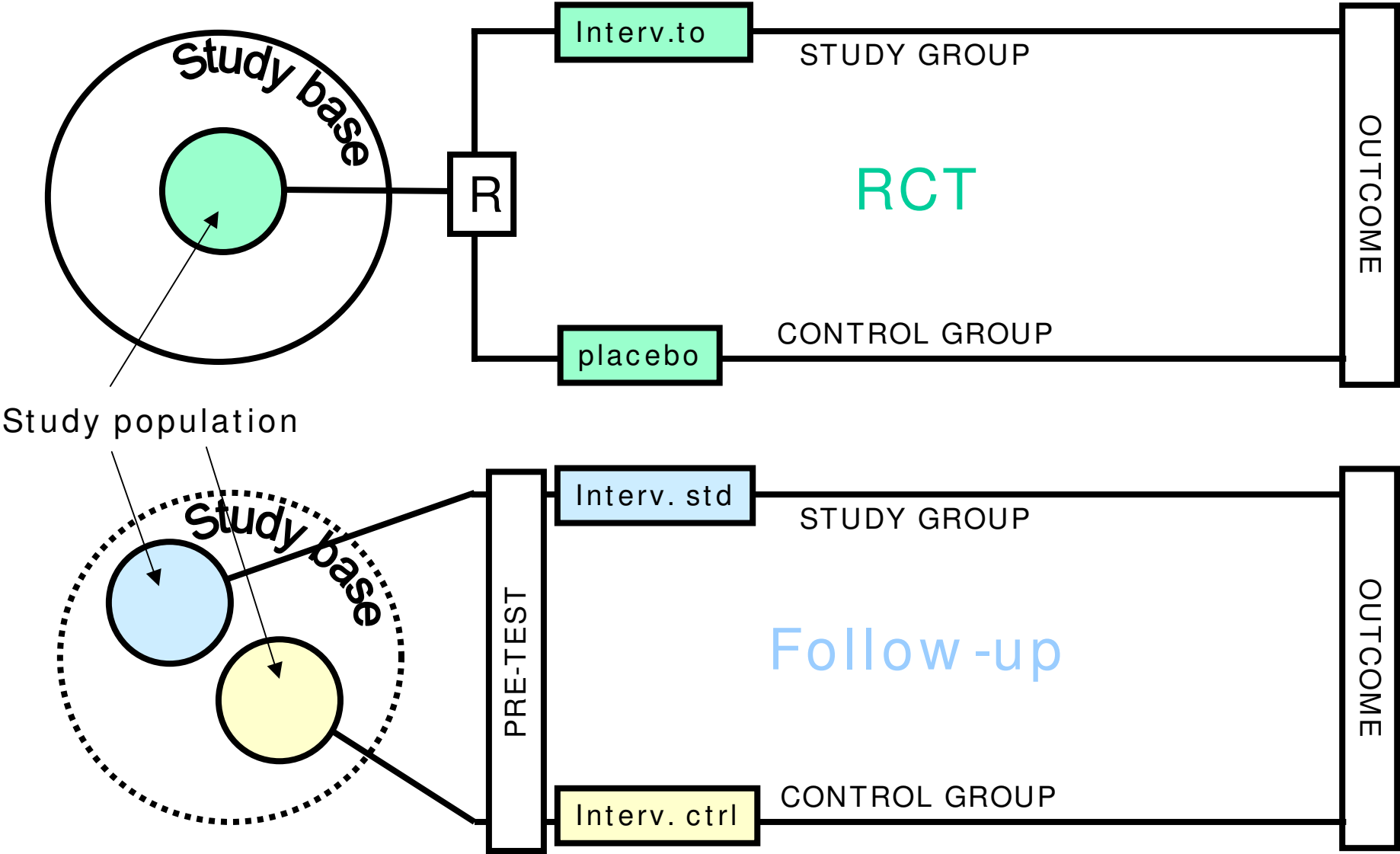
Studi ecologici



Tipi di studio di coorte

- Sperimentali
 - RCT
 - CCT
- Osservazionali (follow-up)
 - Prospettici con controlli interni
 - Prospettici con controlli esterni
 - Storici da cartelle cliniche con controllo contemporanei
 - Prima-dopo
 - Prospettici con controlli storici
 - ...

Disegni di studio: coorti



Bias degli studi di coorte

- 1. Confounding
 - by indication (or contraindication)
 - prevention bias (e.g. statin and physical exercise)
- 2. Detection bias
 - differential detection of outcomes
- 3. Attrition bias

Elementi da isolare negli articoli per identificare il disegno dello studio

- 1) popolazione base: (es: eroinomani in carico, in trattamento sostitutivo...)
 - criteri di selezione
 - generalizzabilità
- 2) popolazione in studio: (es: tutti i presi in carico del mese di gennaio..)
 - fattori di selezione
- 3) gruppi in studio: (gruppo di intervento, trattati con farmaco X...)
 - metodi di selezione: random/non random
- 4) popolazione effettivamente esposta agli interventi:
 - intention to treat
- 5) popolazione su cui sono stati misurati gli outcome:
 - persi al f-u, contaminazione

2a parte: RANDOMISED
CONTROLLED TRIALS

Panel 2: Requirements for reliable assessment of moderate treatment effects: simultaneous avoidance of moderate systematic errors and moderate random errors

Avoidance of moderate systematic errors

- Proper randomisation
(non-randomised methods may cause moderate or large biases)
- Analysis by allocated treatment
(including all randomised patients: intention-to-treat analysis)
- Chief emphasis on overall results
(without undue data-dependent emphasis on particular subgroups)
- Meta-analyses of all relevant studies
(without undue data-dependent emphasis on particular studies)

Avoidance of moderate random errors

- Large numbers of major outcomes in any new studies
(with streamlined study methods to facilitate recruitment)
- Meta-analyses of all relevant studies
(yielding the largest possible numbers of deaths and other major outcomes)

Collins et al, 2001; Peto et al 1995

Randomisation

- 1) Generazione di sequenze di allocazione
 - Generate da computer
 - Centro di randomizzazione
 - Tavole di numeri casuali
 - Lancio di moneta
 - Estrazione di numeri da un'urna
 - Lancio del dado
 - ...

Randomisation designs

- 1a) Semplice
- 1b) A blocchi (con stratificazione per controllare meglio il confondimento)
- 1c) Fattoriale (a, b, a+b, placebo)
- 1d) Cross-over
- 1e) ...

Allocation concealment

- 2) *concealment* della sequenza di allocazione
 - Randomizzazione centralizzata
 - Buste sequenzialmente numerate e opache
 - Blister numerati sequenzialmente e a priori
 - ...

Intention-to-treat analysis

- 3) L'analisi viene effettuata su tutti i soggetti che sono stati randomizzati, includendo sia quelli che non sono stati trattati (*drop-out*), sia i persi al follow-up (*lost to f-u*)

Enfasi sui risultati complessivi

- 4) L'analisi per sottogruppi, qualora non pianificata in sede di protocollo, rischia distorsioni dei risultati a causa del livello di precisione statistica normalmente utilizzato

Gerarchia delle prove di efficacia

