

研究設計與偏誤

施瓊芬

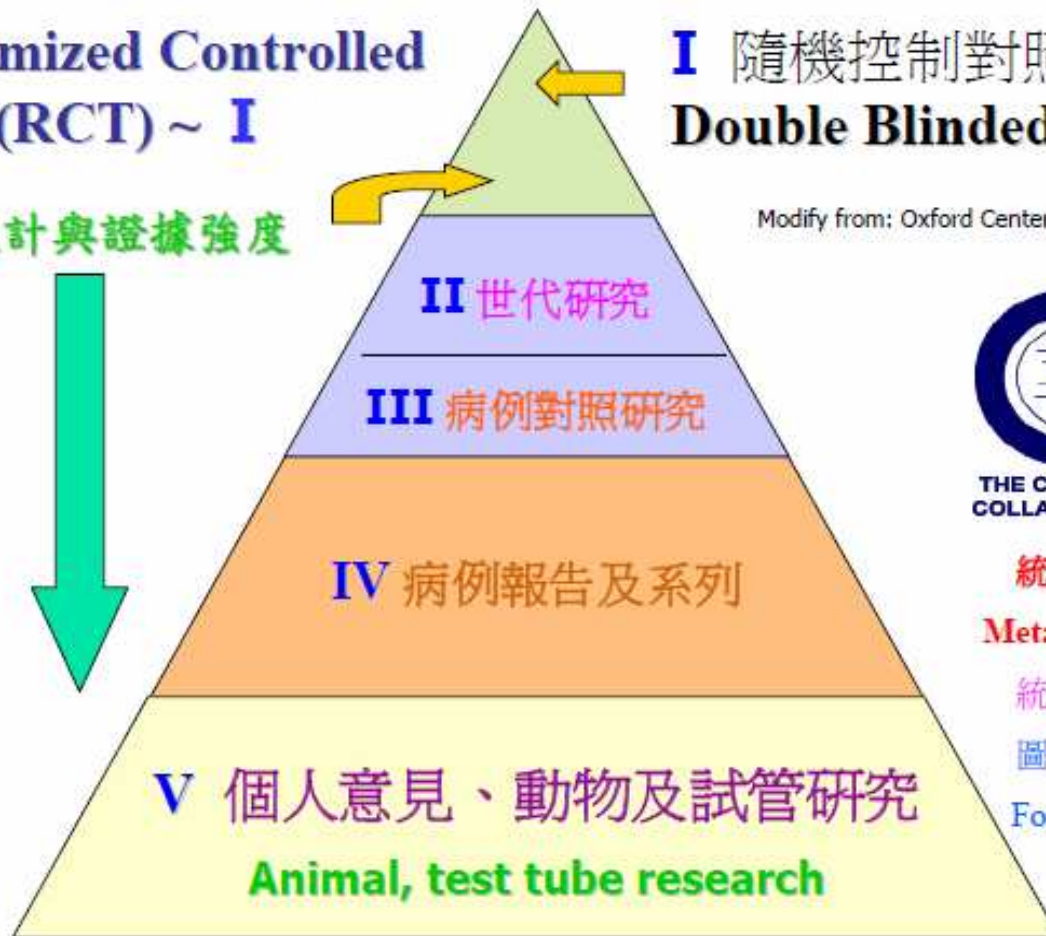
2013/08/27

The Evidence Pyramid

Level of Evidence I~V

Randomized Controlled Trials (RCT) ~ I

研究設計與證據強度



I 隨機控制對照研究
Double Blinded RCT

Modify from: Oxford Center for EBM



THE COCHRANE
COLLABORATION

統計方法

Meta-analysis

統合分析

圖示結果

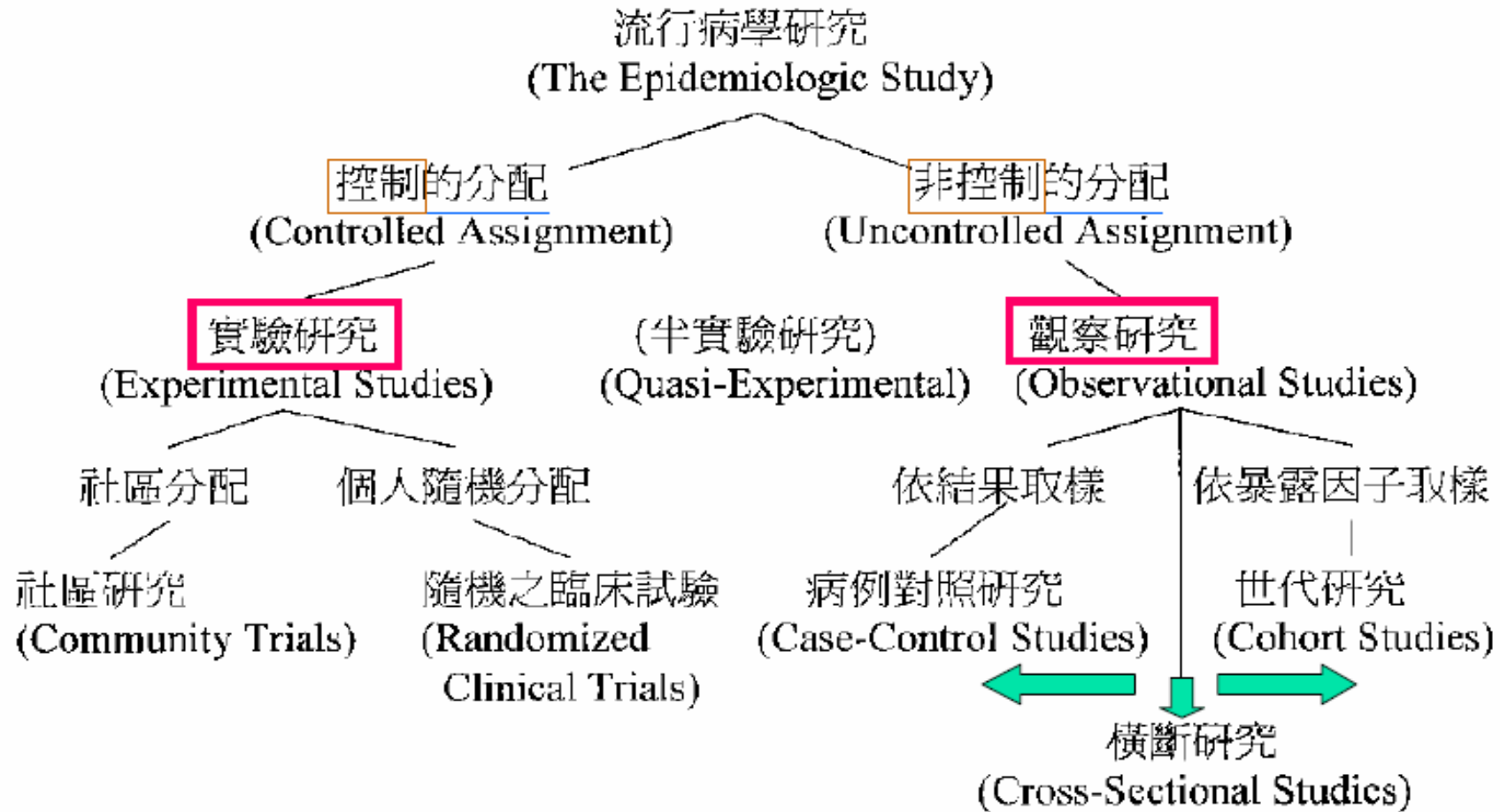
Forest plot

Meta - analysis

研究設計與證據強度 (Bias, Robust)

Hierarchy of evidence: arranges study designs by their susceptibility to bias. (Robust)

Study Design



1. 分配：Experimental study 實驗性研究 vs. 觀察性研究 Observational study
2. 時間：Longitudinal (prospective or retrospective) vs. Cross-sectional study

研究設計 (Original study)

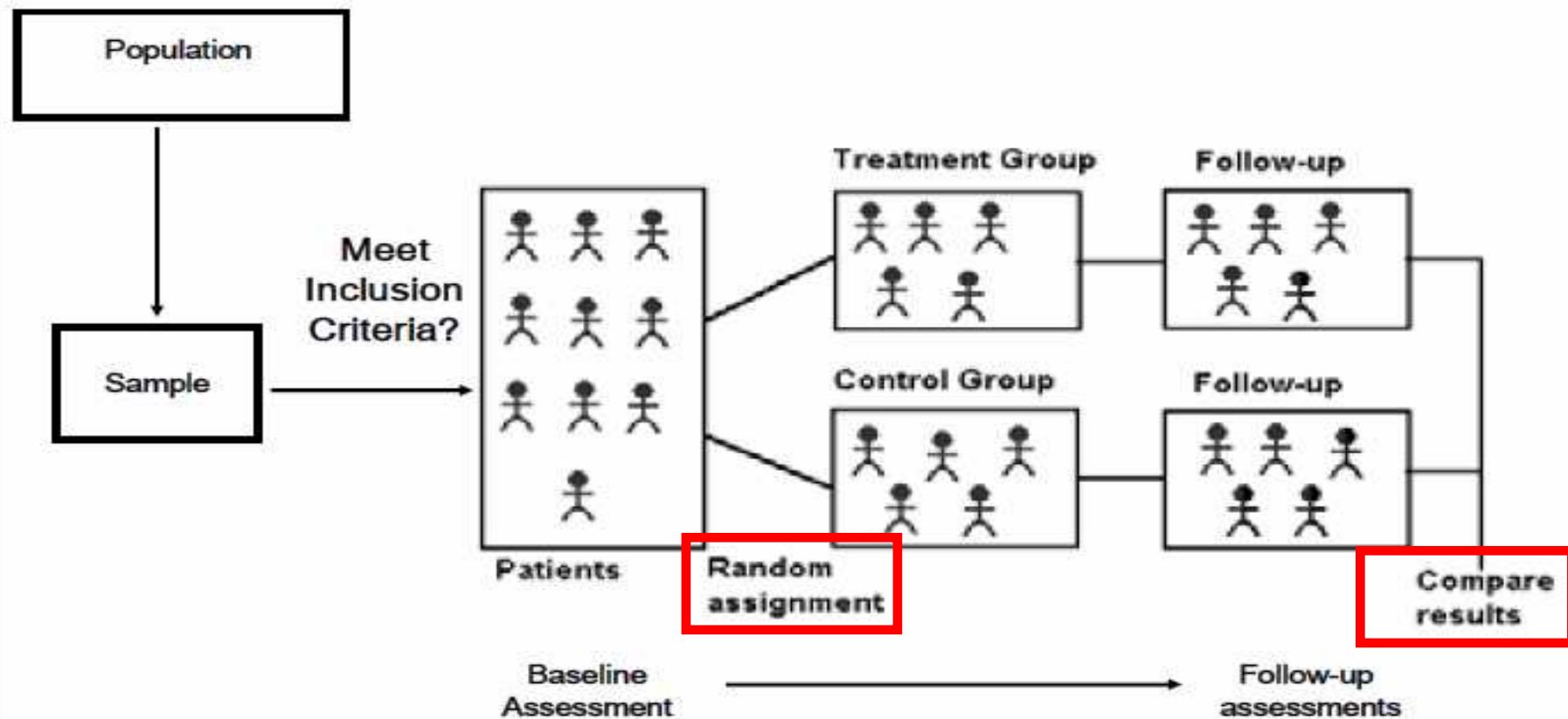
Randomized Control Trial

隨機對照臨床試驗

- 實驗組及對照組給予不同介入，觀察其結果。
- 以隨機分派方式，讓實驗組吃 aspirin，對照組吃 placebo，比較兩組病人五年後中風的機率。

Randomized Control Trial

A TYPICAL RANDOMISED CONTROLLED TRIAL



- Typical RCT randomises **two (or more) groups** of patients to different treatments
- Examples include: ISIS-2 (aspirin and streptokinase), HPS (simvastatin and vitamins)

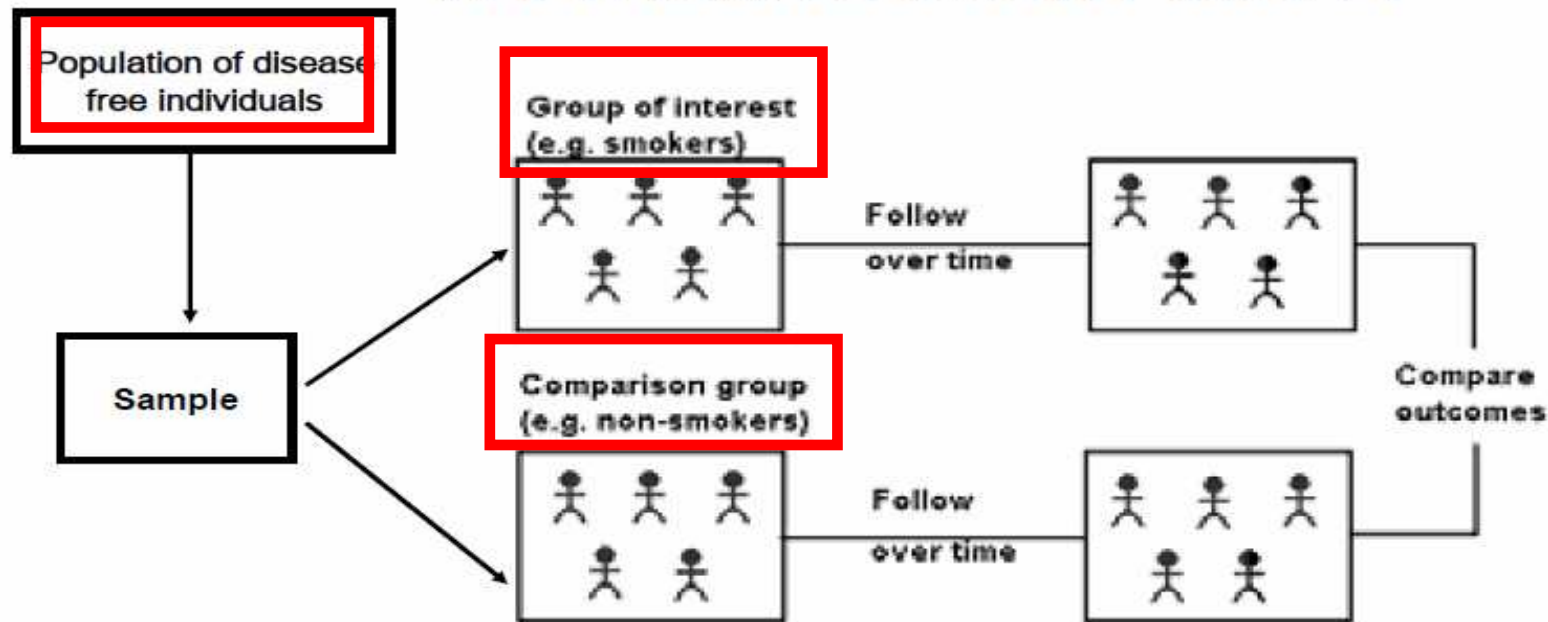
研究設計 (Original study)

Cohort Study 世代研究

- 觀察 自然暴露/治療 方式影響，長期 追蹤其結果。
- 例如：比較金山鄉 有吃 aspirin 及沒有吃 aspirin 的人，五年後新發生中風 的機率。

Cohort Study

A TYPICAL COHORT STUDY



Starting point

Future

- A cohort study starts with a selected group of disease-free people who are classified according to a specific exposure.
- They are then followed over time to see who develops the disease / outcome.
- Can measure incidence (new cases of disease) and thus risk
- Examples: British Doctors Study, Framingham Study, Nurses Health Study

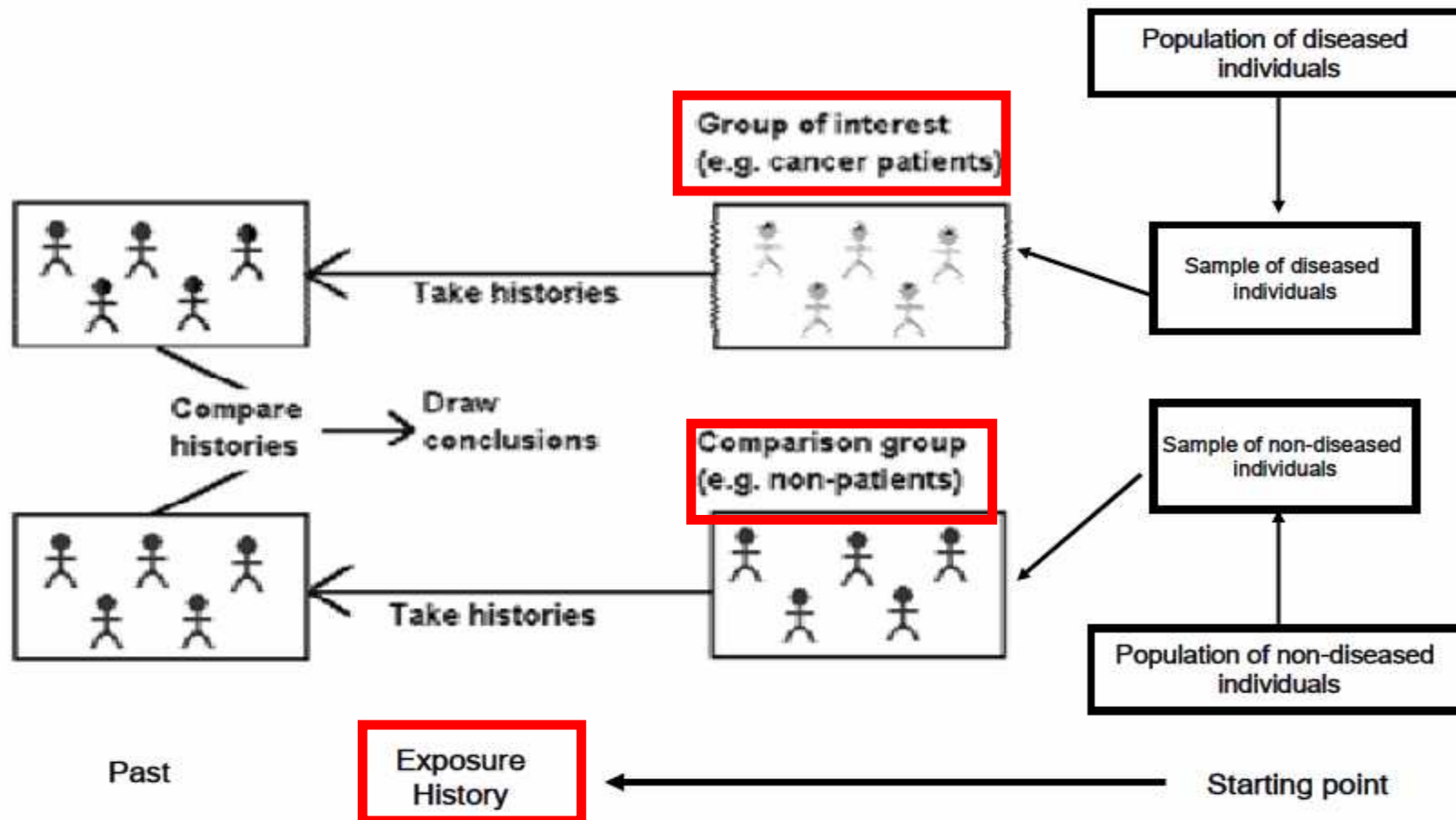
研究設計(Original study)

Case Control Study 個案對照研究

- 選擇病人組及對照組，研究其暴露/治療的影響。
- 例如：比較500個有中風的個案及500個沒中風的個案，他們吃aspirin的比率。

Case Control Study

A TYPICAL CASE-CONTROL STUDY



- Case-control studies examine the association of disease with past exposure (s)
- Examples include: Lung cancer and smoking

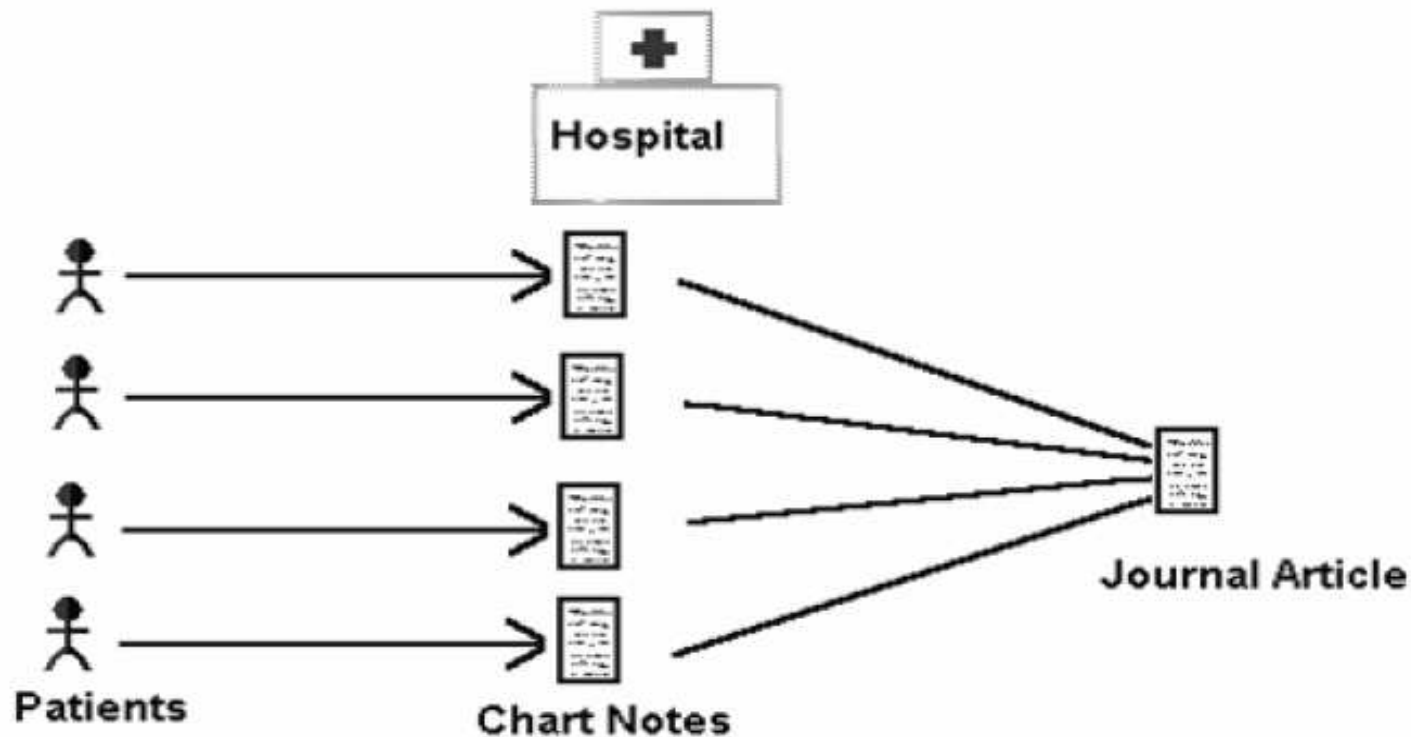
研究設計(Original study)

Case Report 個案報告

- 蒐集具同一臨床特色之病人，回顧文獻報告加以比較。
- 例如：收集5位吃aspirin預防中風卻出現消化道出血的病人，報告其臨床特徵並回顧相關文獻。

Case Report

EXAMPLE OF A CASE REPORT/SERIES



Describe patients' characteristics, and may generate ideas for future studies

研究設計(Original study)

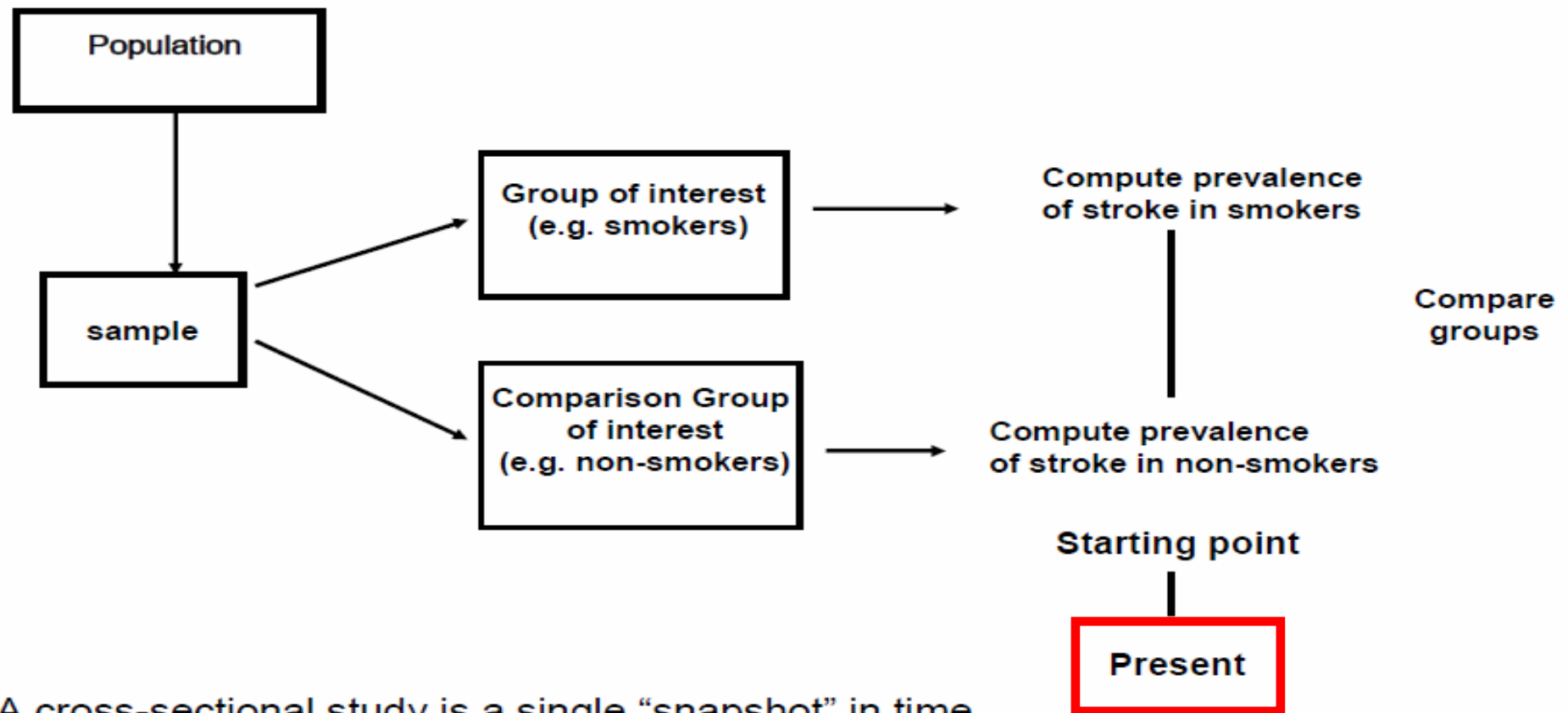
cross-sectional studies

橫斷性研究

- 在一個時間點，針對研究群體同時觀察或測量每個樣本的「危險因子」與「結果」
- 例如：調查住院中500個中風病人，他們有在使用aspirin的比率

cross-sectional studies

A TYPICAL CROSS-SECTIONAL STUDY



- A cross-sectional study is a single “snapshot” in time
- We can only study **current diseases** (prevalence)
- Examples include: Behavioural Risk Factor Survey, Health Survey for England

Study Design

Study Design			研究開始		問題 (用途)
研究種類	時間性	過去 ←	現在 ○	未來 →	
Cross-sectional (prevalence)	橫斷性 觀察		▼收集資料▼ Case & non-Case		盛行率、診斷
Cohort (longitudinal)	縱向性 (前瞻)		定義世代並評估危險因子	觀察結果 Y*N	發生率、病程預後、病因
Clinical Trial (experimental)	縱向性 (前瞻)		作治療 (治療組與對照組)	觀察結果 Y*N	藥物療效評估
Case control (retrospective)	縱向性 (回溯)	評估危險因子 Exposure: Y*N	界定病例組與非病例組		病因 (尤其罕病)
Repeated cross-sectional	橫斷性 觀察		收集資料▼	重複收集▼▼	隨時間改變

研究設計(Review of Literature)

Systemic Review 系統性文獻回顧

- 針對清楚的臨床問題，使用**有系統**且清楚的方法去**確認、篩選及評判**相關原始研究文獻，選出高品質的文獻，**針對其結果**進行Meta-Analysis（統合分析）。
- 搜尋10篇2005-2013年都在探討吃aspirin預防中風的RCT

研究設計(Review of Literature)

Meta-analysis 統合分析

- systemic review 中最常被使用的統計方法
- 探討 介入措施 對病人的利益或成效如何?
- effect size (成效值) 有多大。

牛津實證醫學中心證據等級表 2011 (翻譯 by EGRD Office)

臨床問題	建議等級 A	建議等級 B		建議等級 C	建議等級 D
	證據等級 1*	證據等級 2*	證據等級 3*	證據等級 4*	證據等級 5*
此臨床問題多常見?	區域及當代隨機樣本的(人口)普查	切合當地環境普查的系統性回顧**	區域性非隨機樣本調查**	系列病例報告**	n/a
診斷或監測工具正確嗎? (診斷)	使用一致的參考(黃金)標準及盲化的斷代研究的系統性回顧	使用一致的參考(黃金)標準及盲化的斷代研究的系統性回顧	非連續性研究 或 沒有使用一致的參考(黃金)標準的研究**	病例對照試驗, 低品質或 無獨立參考標準的研究**	基於基本原理的推斷
如果不治療會有什麼後果?(預後)	初期(inception)世代研究的系統性回顧	初期(inception)世代研究的系統性回顧	世代研究 或 隨機對照研究的控制組**	系列病例報告, 病例對照試驗 或 低品質的預後型世代研究**	n/a
這個介入治療有幫助嗎? (治療益處)	隨機對照試驗(RCT) 或 隨機序列治療試驗(n-of-1) ^(a) 的系統性回顧	隨機對照試驗 或 有顯著療效的觀察型研究	非隨機控制的世代/追蹤研究**	系列病例報告, 病例對照試驗 或 歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷
介入治療的常見害處? (治療傷害)	隨機對照試驗(RCT), 巢式病例對照試驗, 隨機序列治療試驗(n-of-1) ^(a) 或 有顯著療效的觀察型研究的系統性回顧	隨機對照試驗 或 有顯著傷害 ^(b) 的異常觀察型研究	非隨機控制的世代/追蹤研究(上市後監測) 提供足夠的樣本數去排除常見之危害(關於長期危害, 需有足夠的追蹤時間)**	系列病例報告, 病例對照試驗 或 歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷
介入治療的罕見害處? (治療傷害)	隨機對照試驗(RCT) 或 隨機序列治療試驗(n-of-1) ^(a) 的系統性回顧	隨機對照試驗 或 有顯著傷害的異常觀察型研究			
值得早期診斷嗎? (篩檢)	隨機對照試驗(RCT)的系統性回顧	隨機對照試驗	非隨機控制的世代/追蹤研究**	系列病例報告, 病例對照試驗 或 歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷

*如果研究品質差、不精確(95%信賴區間大)、PICO和我們的臨床情境不盡相符,或是證據間沒有一致性、絕對效果(absolute effect size)小,證據等級需酌情降級!反之,如果絕對效果顯著,證據等級可考慮升級!
**系統性回顧文獻優於單一研究文獻。

(a) 不同的治療方式(A or B)依隨機方式依序施行於同一個病人身上,一組為A-B序列治療組,另一組為B-A序列治療組。

(b) 有顯著危害是指超過20%的受試者有此傷害反應。

如何引用這個證據等級表:

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson.

文獻評讀 (Critical Appraisal)

- 嚴謹的評讀文獻是耗費精力且不容易理解的步驟。
- 審視研究中有可能出現的Bias(偏誤)。

偏誤(Bias)

- 定義：研究設計與執行過程，導致數據 (data)、結果(outcome)，朝向(toward) 或偏離真實(against truth)的因子
- 偏誤會使研究之**內部效度(internal validity)**降低

考科藍的偏誤風險評估工具

- 分派順序的產生 (generation of the **allocation** sequence)
- 分派順序的保密 (**concealment** of the allocation sequence)
- 維持盲性 (**blinding** of participants and researchers)
- 維持預後評估者的盲性 (blinding of outcome assessment)
- 不完整的研究結果報告 (**incomplete** outcome data)
- 選擇性報告 (**selective** reporting)
- 其他誤差 (other bias)

選擇性偏誤 (selection bias)

- "收納"與"未收納"到研究的病人有系統性的差異 (systematic difference)
- "精挑細選"出的受試者，不能代表母群體
- 發生在收納受試者時
- 如比較新CT是否比舊CT更能準確診斷腦中風

分派偏誤 (allocation bias)

- 收納到研究的受試者，被分派到不同組別之間，有系統性的差異
- 發生在分派受試者時

Allocation Concealment (分派隱匿)

- (1) 受試者被分派前，沒有人知道分派結果，因此降低選擇性偏誤
- (2) 受試者被分派前，沒有人知道分派法則，因此降低分派偏誤



Allocation Concealment (分派隱匿)

- 分派法則 (亂數表，抽卡片等等)
應該隱匿
- 分派結果 (無法判斷之編號或代號)
應該隱匿

偵測性偏誤(detection bias)

- 沒有公平的評估實驗組和對照組的試驗數據或是副作用
- 發生於當醫療提供者知悉受試病人被分派到的治療方式

分派隱匿與維持盲性 (blinding)

- (1) 分派隱匿保護的是隨機分派前的分派順序 (allocation sequence)
- (2) 維持盲性保護的是隨機分派後的分派順序，目的是降低偵測偏誤 (ascertainment bias 或稱 detection bias)

損耗性偏差(attrition bias)

- 研究中，受試者中途退出，不能按原計畫進行追蹤，而使研究結果可能產生的偏差
- 原因有外遷、死亡、拒絕合作等
- 失訪人數愈多(> 20%)，可能產生之偏誤越大，對研究結果影響愈大。

損耗性偏差(attrition bias)

- **Intention-to-treat (ITT) analysis**

意向分析

- 所有接受隨機分派的受試者都應該納入分析

- **Per-protocol (PP) analysis**

依計畫書分析

- 只有完整接受治療到最後的人才納入分析

Enrollment

Randomization

Assessed for eligibility (n=)

Excluded (n=)

- ◆ Not meeting inclusion criteria (n=)
- ◆ Declined to participate (n=)
- ◆ Other reasons (n=)

Randomized (n=)

Allocation

Allocation Concealment

Allocated to intervention (n=)

- ◆ Received allocated intervention (n=)
- ◆ Did not receive allocated intervention (give reasons) (n=)

Blinding

Allocated to intervention (n=)

- ◆ Received allocated intervention (n=)
- ◆ Did not receive allocated intervention (give reasons) (n=)

Follow-Up

Lost to follow-up (give reasons) (n=)

Discontinued intervention (give reasons) (n=)

Lost to follow-up (give reasons) (n=)

Discontinued intervention (give reasons) (n=)

Analysis

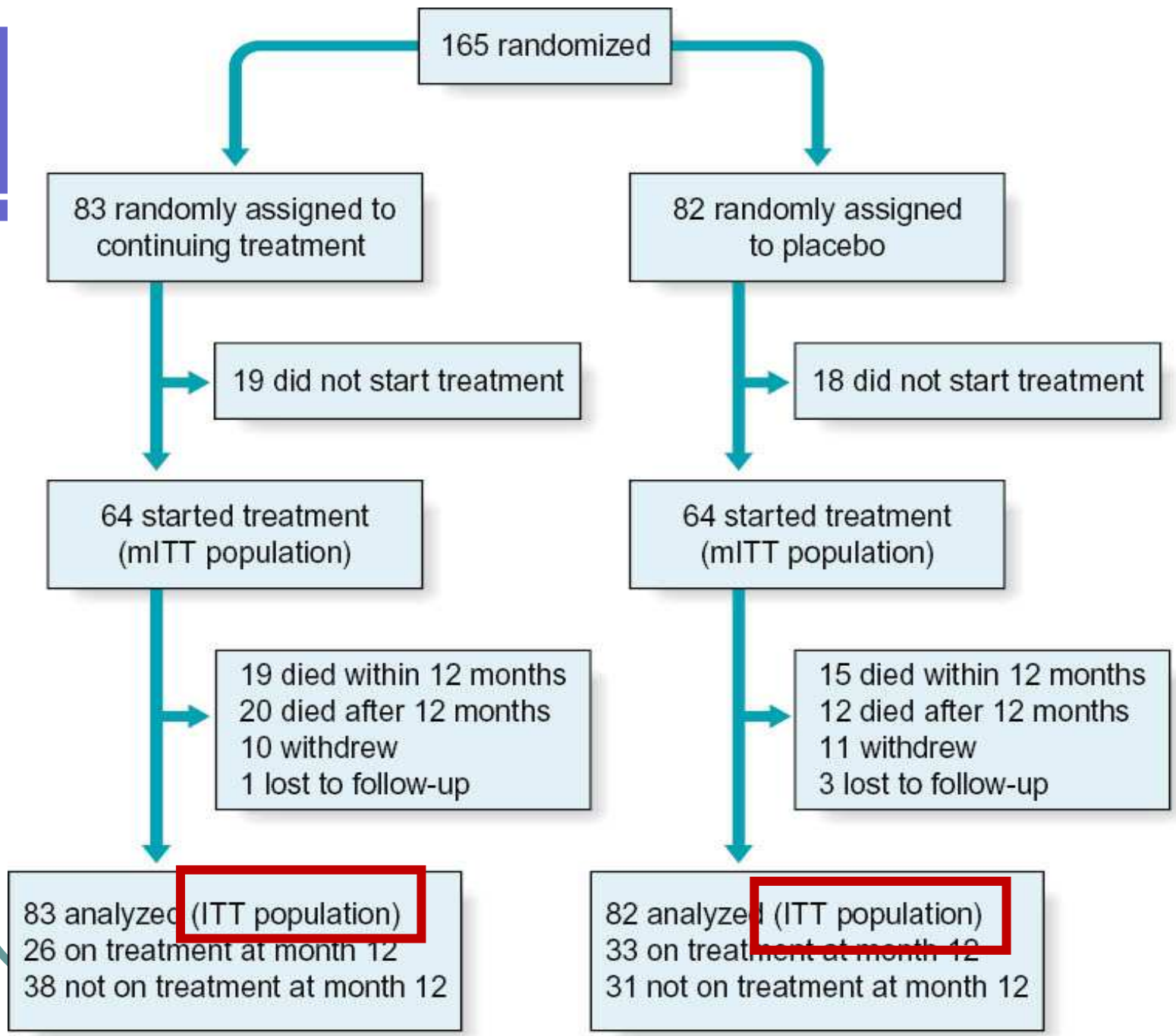
ITT

Analyzed (n=)

- ◆ Excluded from analysis (give reasons) (n=)

Analyzed (n=)

- ◆ Excluded from analysis (give reasons) (n=)



評估文章的可信度 (**Validity**) 和實用性 (*注意研究選入病人的條件)

1. 病人的分組是隨機分派的嗎? (random allocation) **Yes**
2. 分派的方法是否保密? (concealment of allocation) **No**
3. 追蹤是否完整? (follow-up duration) (> 80%) (失聯者少於20%) **Yes**
4. 治療方法對病患、醫護人員、研究者是否blinded? **Yes**
5. 分析是否利用 **Intention-to-Treat analysis (ITT)**? **No vs. per protocol**
6. 除了研究治療項目以外，其他的治療在各組間是否相同? **Yes**
7. 兩組在治療開始時的 **baseline** 是否相似? (Table 1) **Yes**

- 在閱讀每一篇文章時，要注意是否符合這些基本原則，如果沒有，是為什麼沒有，對於結果有沒有影響? (in Material & Method, Result section)

THANK YOU

Fundamental Equation of Error

Use
good study
design



Researcher

Use
large
numbers

- $\text{Measure} = \text{Truth} + \mathbf{\text{Bias}} + \textit{Random Error}$

Critically
Appraise
Design



Reader

Confidence
Intervals
and
P-values