

Tipuri de studii in cercetarea epidemiologica (Study design)

Dr. Cristian Băicuș
Medicală Colentina
www.baicus.ro

Tipuri de studii

- Descriptive
 - populatii - studii de corelatie (ecologice)
 - indivizi
 - cazuri
 - serii de cazuri
 - studii transversale
 - Analitice
 - observationale
 - caz martor
 - cohorta (prospective, retrospective)
 - experimentale (RCT)
 - Secundare
 - sinteza sistematica & metaanaliza
- EMITEREA
DE IPOTEZE*
- DEMONSTRAREA
IPOTEZELOR*

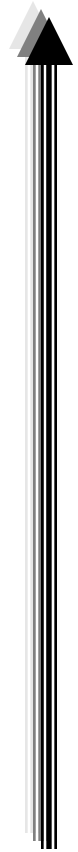
prospective - retrospective

relația temporală **inițiere studiu / efect studiat**

Nivelul dovezii (EBM)

- I. Studii clinice randomizate
- II. Studii de cohortă
- III. Studii caz-martor
- IV. Studii transversale
- V. Studii de caz & serii de cazuri

buna



VALIDITATE

slaba

STUDIILE DESCRIPTIVE

STUDIILE DESCRIPTIVE

Descriu caracteristicile unei populații țintă:

- 1. Caracteristici personale ale membrilor colectivității (vârstă, sex, categorie socială, TA, colesterolemie etc.)**
- 2. Caracteristici temporale: distribuția temporală a bolilor și factorilor de risc**
- 3. Caracteristici spațiale: distribuția spațială a bolilor și a factorilor de risc.**

STUDIILE DESCRIPTIVE

simpla descriere

nu încearcă să caute prezența unor asociații epidemiologice și nu permit generalizări de tip cauzal.

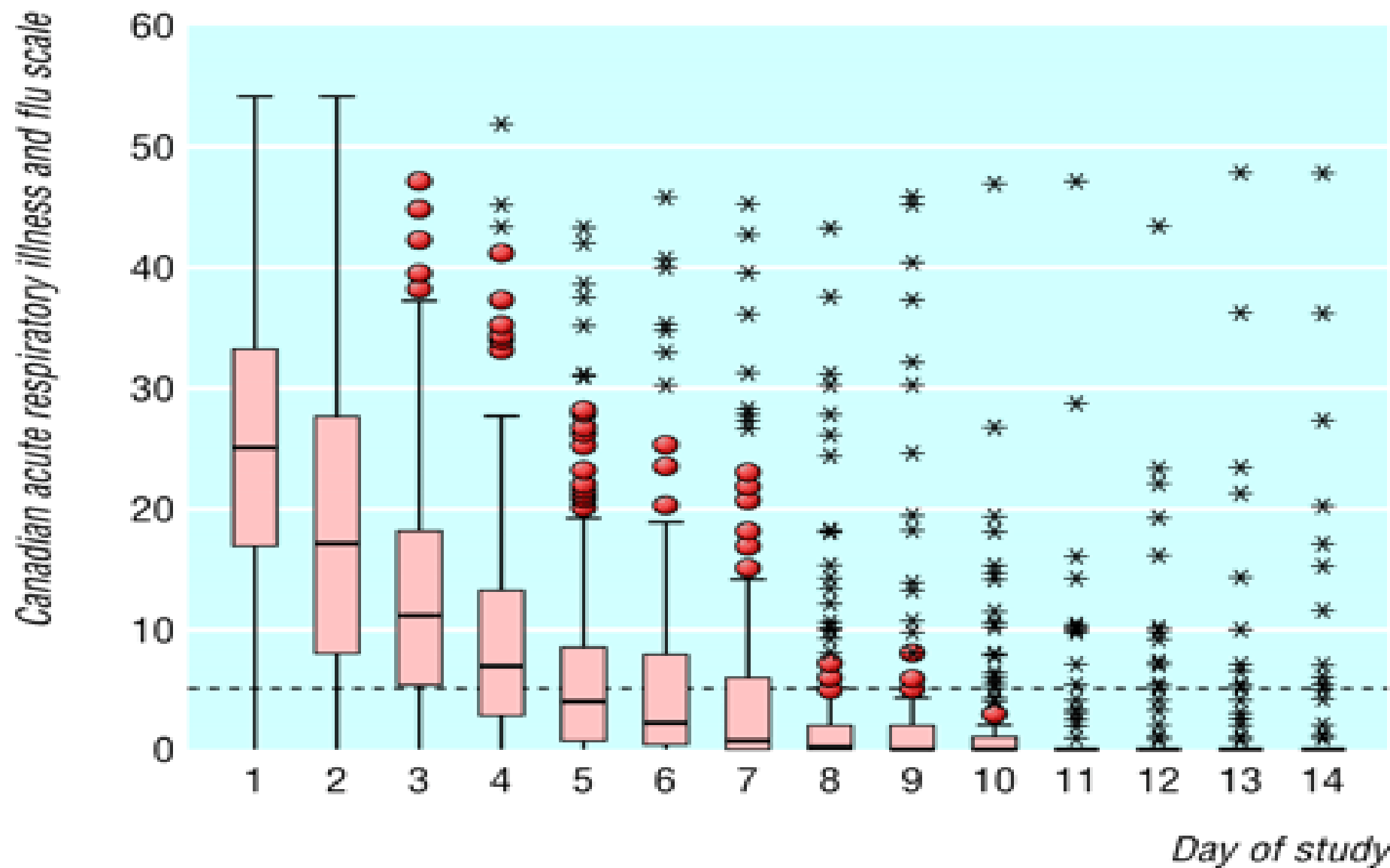
Raportări de cazuri și serii de cazuri

- Raportările de cazuri (≤ 5) și seriile de cazuri = raportarea unui singur sau a unui grup de indivizi cu același diagnostic
- Avantaje:
 - se pot aduna cazuri din diferite surse pentru a genera ipoteze și a se descrie noi sindroame
 - ex: SIDA, b. Hodgkin, tratamente

Raportări de cazuri

- 2 exemple “statistice”
- Marile reviste nu mai publică prezentări de cazuri
- Caracter EDUCAȚIONAL / cercetare

No recovered	8	17	53	80	110	122	140	147	156	156	155	157	159	159
Total	193	188	184	181	181	179	189	175	175	171	169	169	169	169
Percentage	4	9	29	44	61	68	74	84	89	91	92	93	94	94



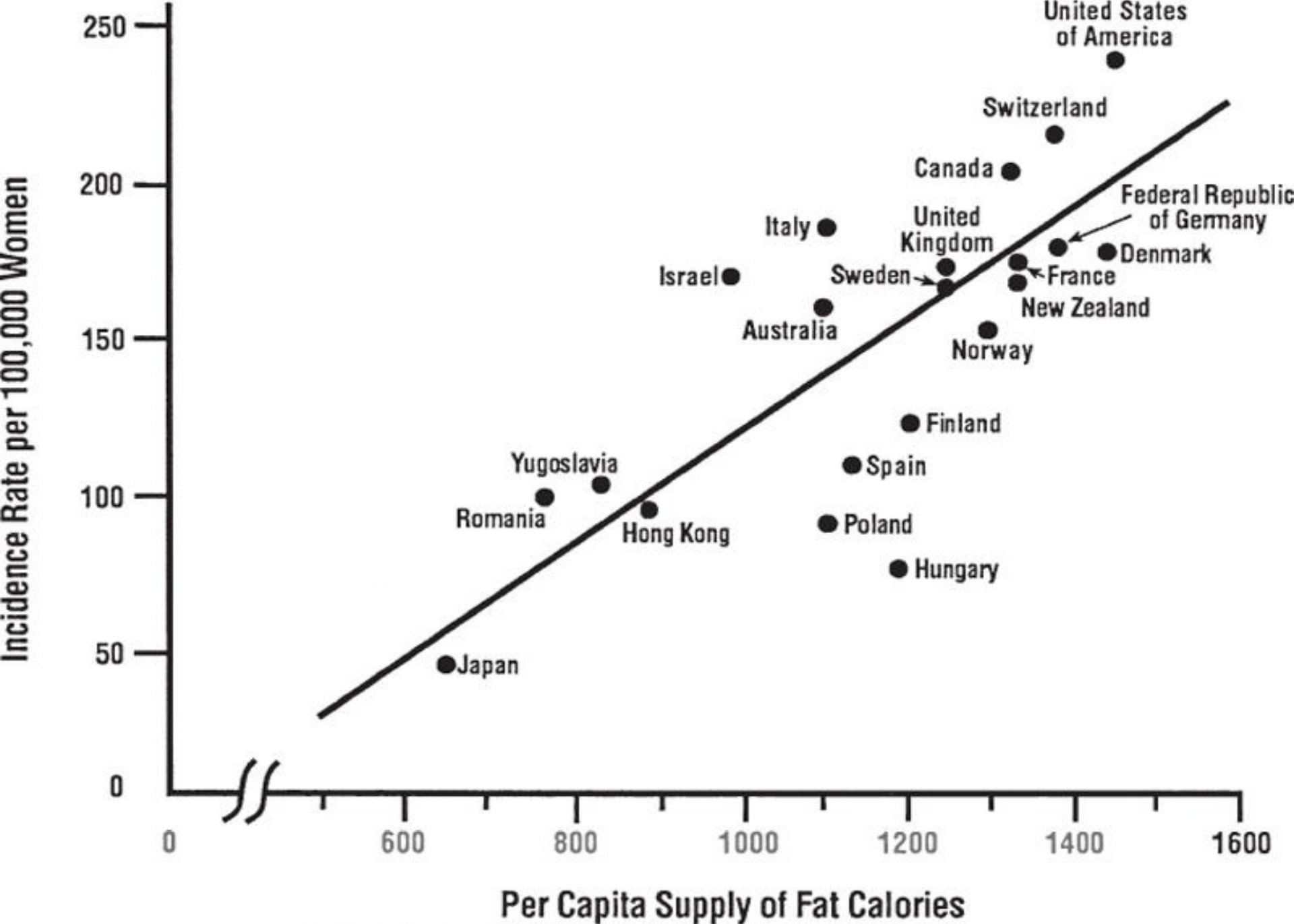
Studiile transversale

- Studii de prevalență
 - prezența unei boli sau a unui factor de risc într-o populație dată
 - nu se face referire la trecut sau la evoluția lor în viitor.
- Echivalentul unui sondaj riguros și științific construit - **instantaneul fotografic** al unei situații precise, în populația studiată.
- Studii descriptive

Studiile transversale

- abordările „cross-sectional” măsoară rezultatul și expunerea simultan, într-o populație bine definită, permițând calcularea OR
- Avantaje:
 - implică întreaga populație, și nu numai pe cei care caută îngrijire medicală
 - indicate pentru identificarea prevalențelor bolilor frecvente (artroză, HTA, alergii etc.)
- Limite:
 - nu se poate ști dacă expunerea a precedat rezultatul
 - determinându-se prevalența și nu incidența, rezultatele vor fi influențate de factorii de supraviețuire

$$P = I \times D$$



Studii ecologice (de corelație)

- Folosesc măsurători care reprezintă caracteristicile întregii populații pentru a descrie rezultatele în relație cu unii factori de interes (vârsta, timpul, utilizarea serviciilor, expuneri etc.)
- **AVANTAJE:**
 - pot genera ipoteze pentru studii analitice sau de mediu
 - pot ținti populații la risc, anumite perioade de timp sau regiuni geografice pentru studii viitoare

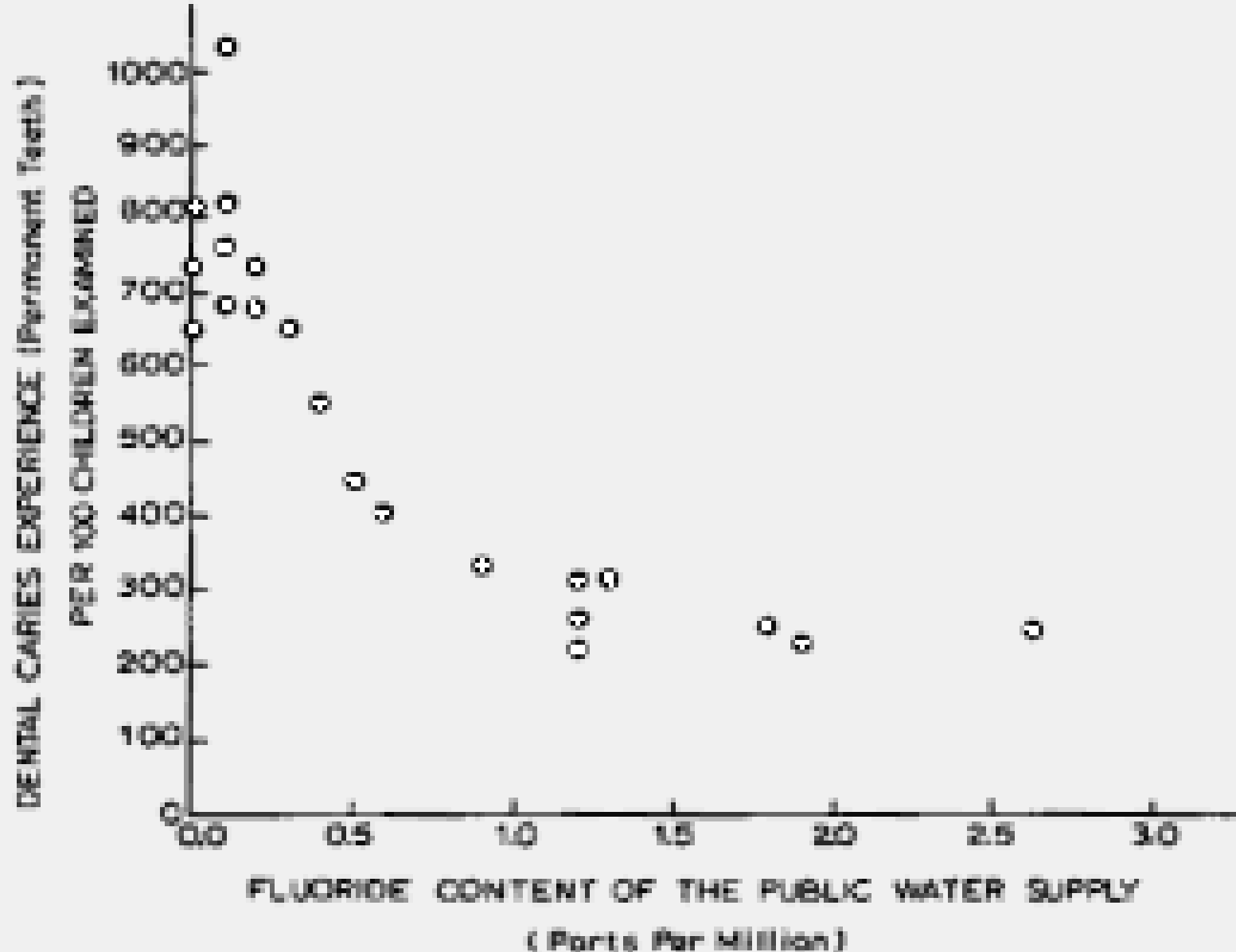
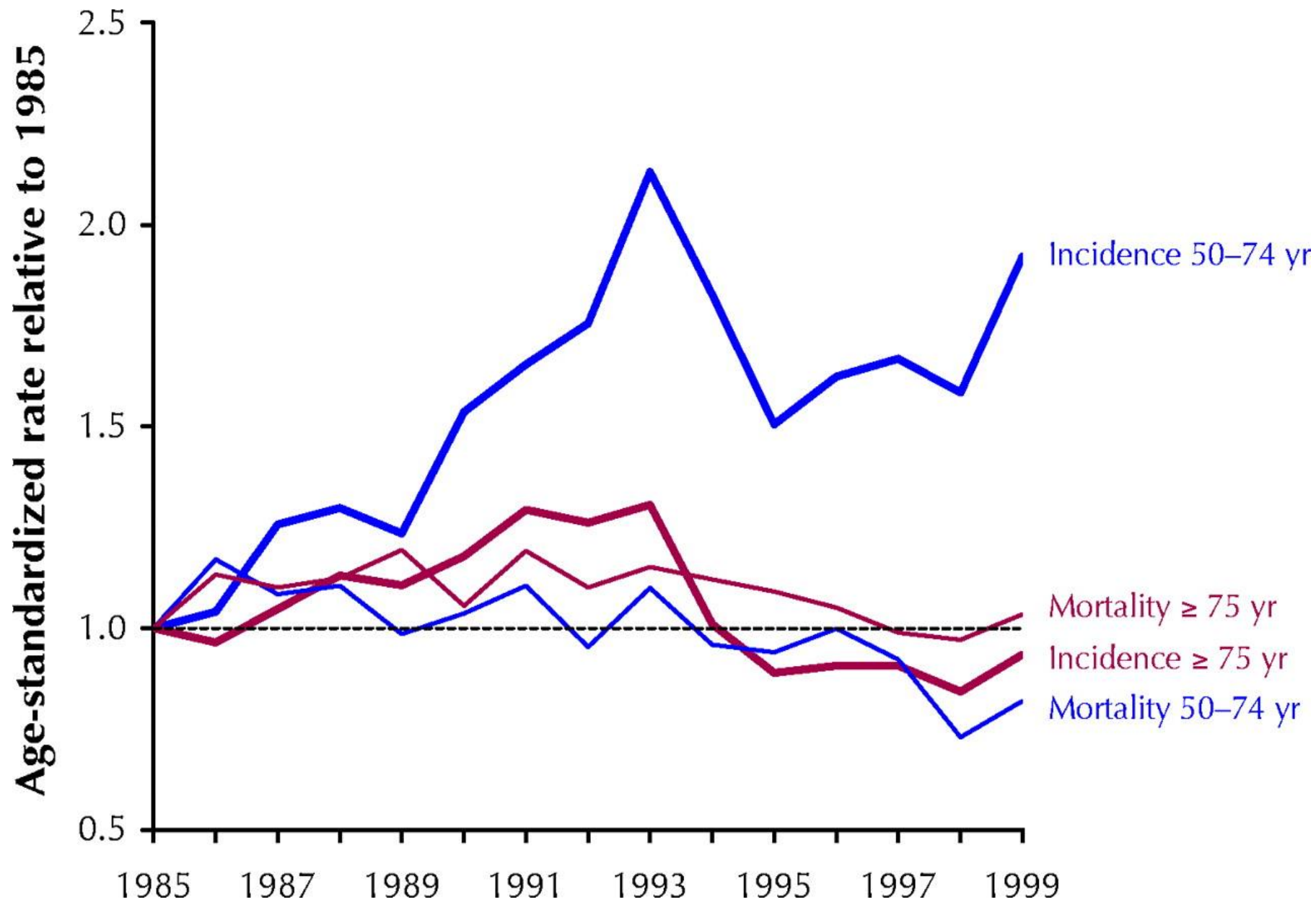


Figure 3-1. Relationship between the amount of dental caries in permanent teeth and fluoride content in the public water supply

Source: Dean, Arnold, and Elvove (6).



STUDIILE ANALITICE

- studii epidemiologice de tip observațional
- investighează relația dintre două categorii de evenimente: factor de risc și boală

Nivelul dovezii (EBM)

- I. Recenzii sistematice și metaanalize
- II. Studii clinice randomizate (anchete experimentale)
- III. Studii de cohortă
- IV. Studii caz-control
- V. Studii transversale
- VI. Studii de caz, serii de cazuri

STUDIILE ANALITICE

Trebuie precizate și strict definite de la început:

- obiectul investigației
- populația
- variabilele
 - expunerea = variabilă independentă
 - rezultatul (efectul) = variabilă dependentă

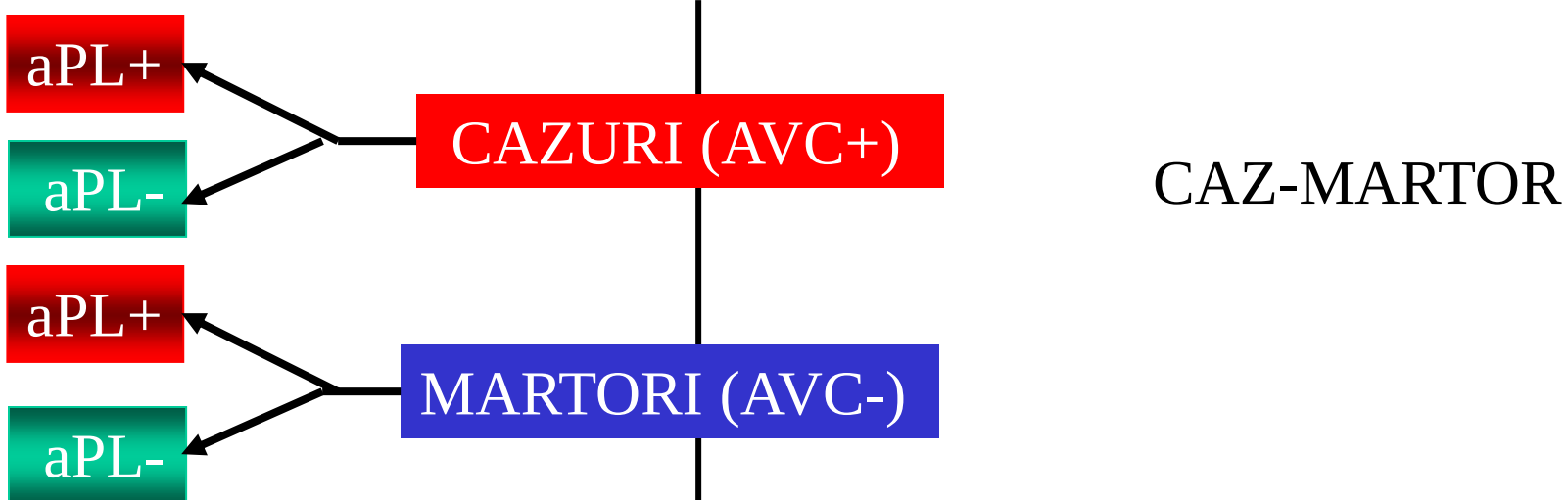
STUDIILE ANALITICE

- **Măsura efectului**
 - **Forța asocierii** dintre expunere și efect
(coeficient de corelație, **risc relativ, odds ratio**)
 - Măsura impactului expunerii: diferența riscului
(risc atribuibil, reducerea absolută a riscului, diferența dintre medii), NNT
- **Semnificația statistică a asocierii**
(**interval de încredere, p**)

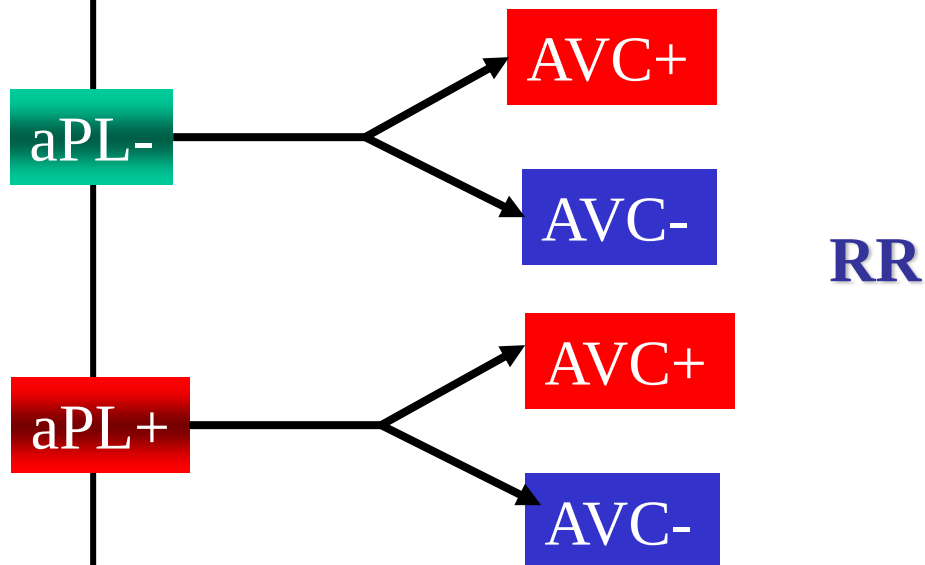
I. STUDIILE DE COHORTĂ

II. STUDIILE CAZ-MARTOR

OR



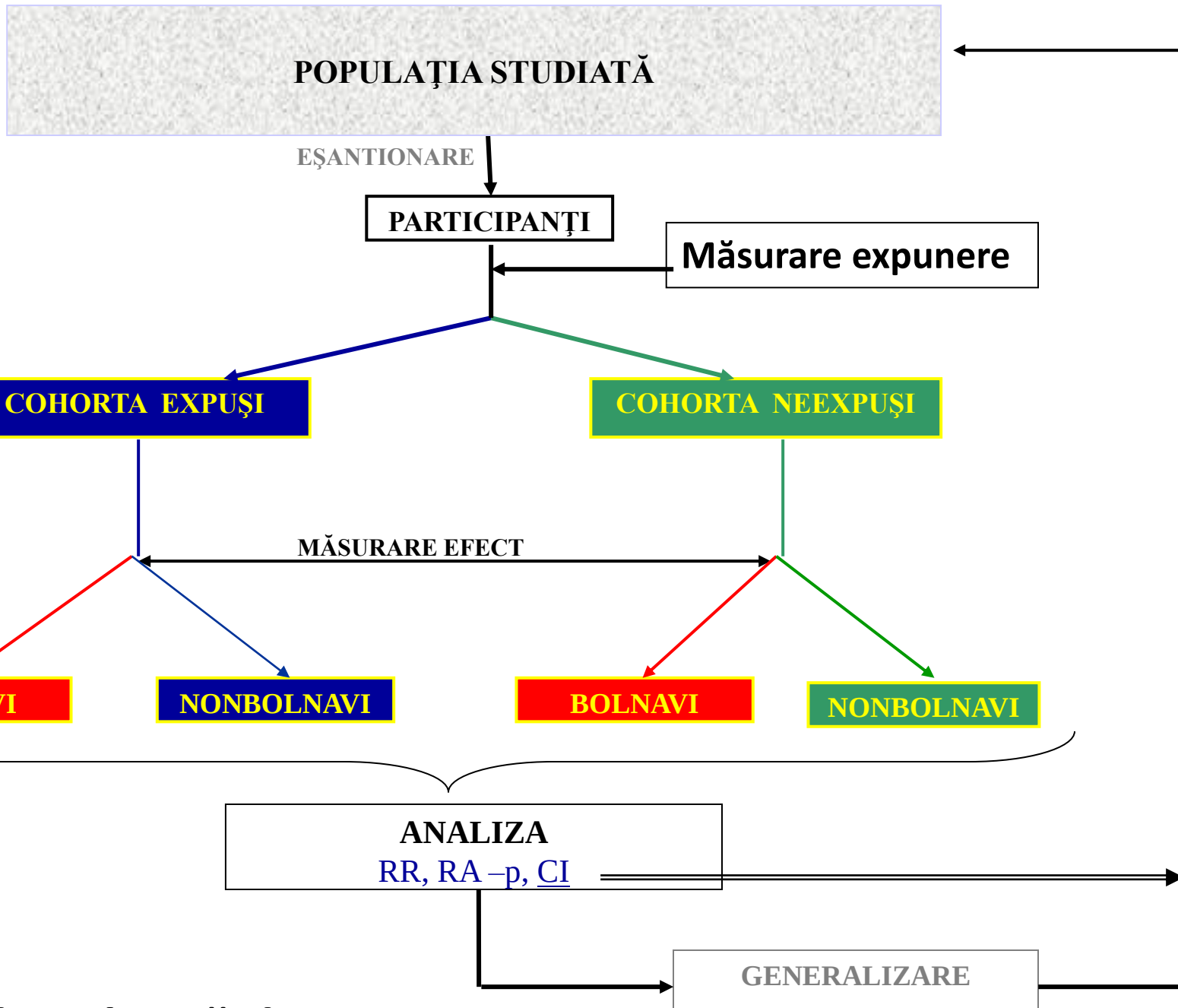
COHORTA



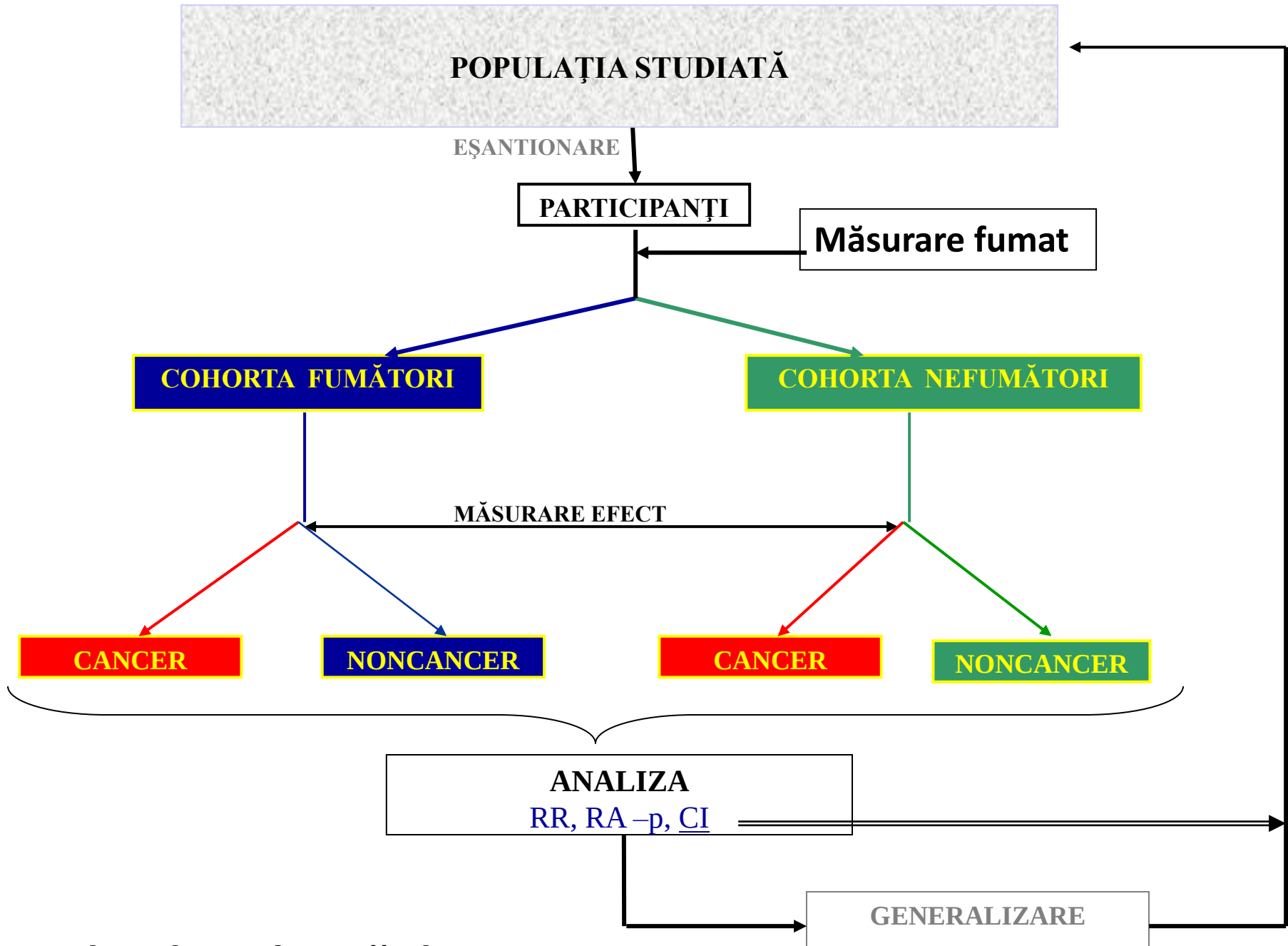
Trecut

Prezent

Viitor



Studiu de cohortă de tip I



Studiu de cohortă de tip I

Studiul Framingham

- Din 1948, eșantioane din rezidenții localității Framingham, Massachusetts au fost investigate cu privire la asocierea dintre presupuși factori de risc și apariția bolii cardiace sau alte boli

Studiul Framingham

Ipoteze:

- persoanele cu HTA fac boală coronariană cu o frecvență mai mare decât cele cu TA normală
- hipercolesterolemia este asociată cu o incidență crescută a bolii coronariene
- fumatul și alcoolul sunt asociate cu o incidență crescută a bolii coronariene
- activitatea fizică crescută este asociată cu o scădere a incidenței bolii coronariene
- o greutate crescută predispune la boală coronariană

Studiul Framingham

- Populația studiului: 5127 bărbați și femei între 30 și 62 ani, fără boală cardiovasculară la includerea în studiu (1948-1952)
- Cohorta era examinată la fiecare 2 ani și se supravegheau zilnic internările de la spitalul Framingham

Studiul Framingham

Expunerile studiate:

- fumatul
- consumul de alcool
- obezitatea
- hipertensiunea arterială
- nivelele crescute ale colesterolului seric
- nivelele scăute de activitate fizică, etc.

Grupurile de comparat (control)

Într-un studiu de cohortă de tip I, expunerea este necunoscută până la includerea în studiu

Exemplu:

- se selecționează cohorta (toți rezidenții din Framingham)
- tuturor membrilor cohortei li se aplică chestionare, ex. fizic și/sau teste pentru determinarea expunerii
- cohorta este apoi împărțită în categorii de expunere în funcție de aceste rezultate
- cei neexpuși devin martori (control) intern
- pentru variabilele continue (aportul caloric, nivelul de activitate fizică etc.) sunt construite nivele multiple de expunere
- se folosește împărțirea pe quartile și se utilizează extremele ca grup de referință

Studiul de cohortă

Cohorta

- fixă (închisă)
- dinamică (ani-persoane de observație)

Măsurarea și analiza datelor

Riscul absolut = probabilitatea = incidența

Incidența cumulată = $\frac{\text{numărul de cazuri noi într-o perioadă de timp}}{\text{populația la risc}}$

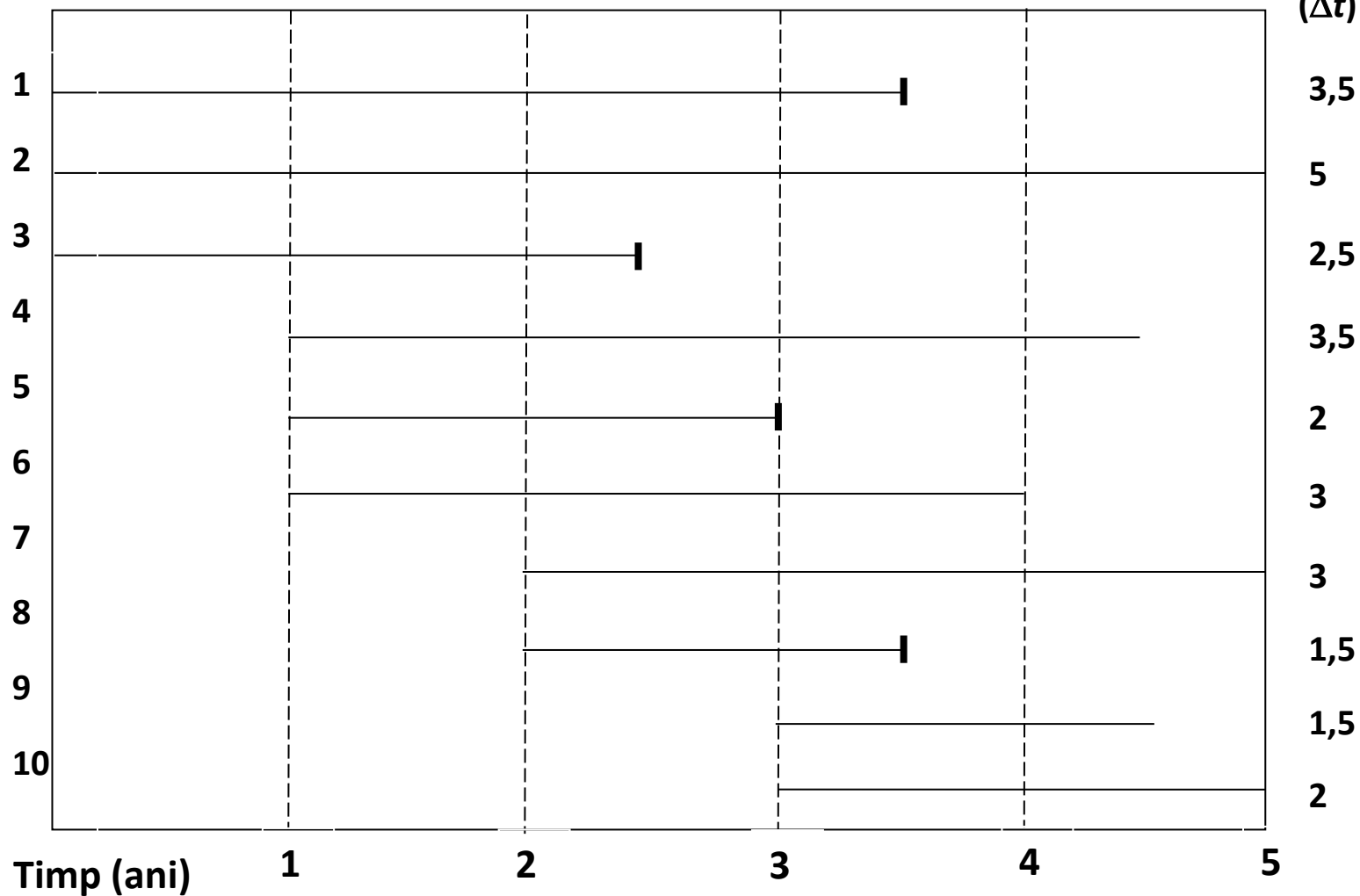
Densitatea incidenței = $\frac{\text{numărul de cazuri noi într-o perioadă de timp}}{\text{numărul de persoane-timp observate}}$

Densitatea incidenței

Pacienți

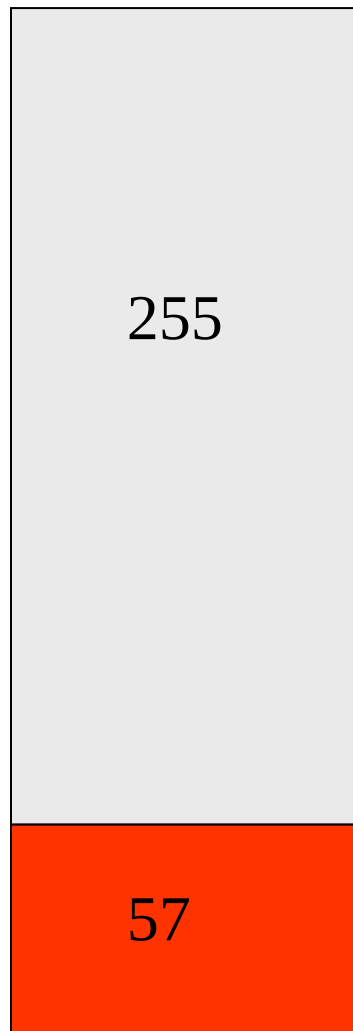
Ani la risc

(Δt)



4/27,5 pacienți-ani, sau 14,5 % de pacienți-ani

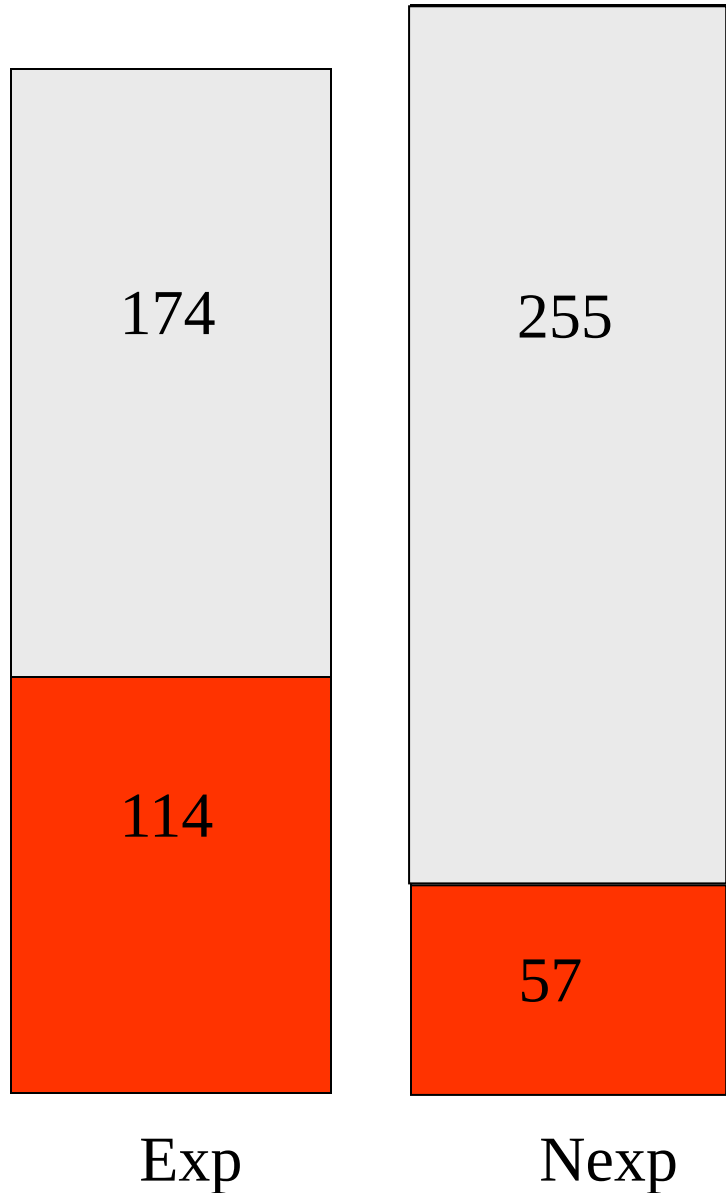
Nr.participanți



$$\text{Incidența} = \frac{57}{57+255} = 0,18$$

$$\text{Riscul} = \frac{57}{57+255} = 0,18$$

$$\text{Cota (odds)} = \frac{57}{255} = 0,22$$



$$\text{Riscul(Exp)} = \frac{114}{114+174} = 114/288 = 0,39$$

$$\text{Riscul(Nexp)} = \frac{57}{57+255} = 57/312 = 0,18$$

$$\mathbf{RR = R_{Exp}/R_{Nexp} = 0,39/ 0,18 = 2,2}$$

$$\text{Odds(Exp)} = \frac{114}{174} = 0,66$$

$$\text{Odds(Nexp)} = \frac{57}{255} = 0,22$$

$$\mathbf{OR = 0,66 / 0,22 = 3}$$

		BOALA		
		PREZENTA	ABSENTA	
EXPUNERE LA FR	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d

Direcția studiului



$$R_{\text{Exp}} = a/(a+b)$$

$$\text{odds}_{\text{Exp}} = a/b$$

$$R_{\text{Nexp}} = c/(c+d)$$

$$\text{odds}_{\text{Nexp}} = c/d$$

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

		CORONAROPATIE		
		PREZENTA	ABSENTA	
EXPUNERE LA FUMAT	+	114	174	288
	-	57	255	312

Direcția studiului



$$R_{\text{Exp}} = 114/288 = 0,39$$

$$R_{\text{Nexp}} = 57/312 = 0,18$$

$$RR = \frac{R_{\text{Exp}}}{R_{\text{Nexp}}} = \frac{0,18}{0,39} = 2,2$$

Interpretarea riscului relativ

Riscul relativ = 2,2

Riscul de a face boală coronariană este de 2,2 ori mai mare la fumători față de nefumători

Riscul de a face boală coronariană este cu 120% mai mare la fumători față de nefumători

Studiile observaționale

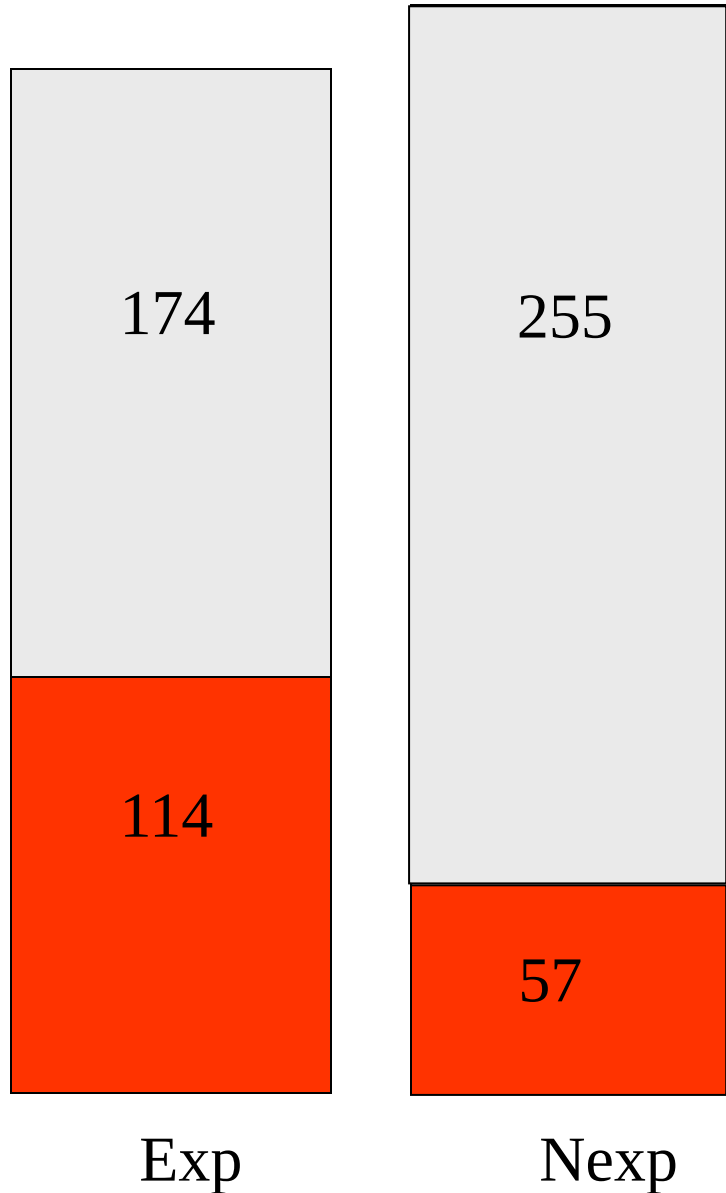
- Mărimea efectului
 - Efecte mari: calitate moderată (grad B)
 - $RR = 2-3$ sau $0,33-0,5$
 - Efecte foarte mari: calitate înaltă (grad A)
 - $RR = 5-10$ sau $0,1-0,2$



Riscul atribuibil

$$RA = R_{\text{Exp}} - R_{\text{Nexp}}$$

- arată cu cât este mai mare riscul la expuși față de neexpuși
- exces de risc, diferența riscului



$$\text{Riscul(Exp)} = \frac{114}{114+174} = 114/288 = 0,39$$

$$\text{Riscul(Nexp)} = \frac{57}{57+255} = 88/312 = 0,18$$

$$\mathbf{RR = R_{Exp}/R_{Nexp} = 0,39/ 0,88 = 2,2}$$

$$\mathbf{RA = R_{Exp} - R_{Nexp} = 39\% - 18\% = 11\%}$$

Semnificația riscului

RR	RA	Concluzia
RR>1	RA>0	Factor de risc
RR=1	RA=0	Factor indiferent
RR<1	RA<0	Factor de protecție

Studiul de cohortă

Avantaje

- Deosebit de utilă când expunerea este rară
- Poate evalua efecte multiple ale unei singure expuneri
- Poate elucida temporal relația dintre expunere și boală
- Atunci când este prospectivă, minimizează erorile sistematice de măsurare a expunerii
- Permite măsurarea directă a incidenței bolii la expuși și neexpuși

Dezavantaje

- Ineficientă pentru studiul bolilor rare
- Atunci când sunt prospective: foarte scumpe și durează mult timp
- Atunci când sunt retrospective: necesită documente medicale de bună calitate
- Validitatea rezultatelor poate fi afectată serios de pierderile din vedere

9. Analiza bivariată VII. Testul Wilcoxon pentru observații împerecheate.

Exprimarea riscului (Revista Romana de Cardiologie)

1. Exprimarea riscului (I)
2. Exprimarea riscului (II)

Evaluation of Diagnostic Tests: Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves (Revista Romana de Medicina de Laborator)

Criteriile **CONSORT** de raportare a studiilor clinice randomizate (Update 2010)

Criteriile **STARD** de raportare a studiilor diagnostice

Criteriile **STROBE** de raportare a studiilor observationale

Criteriile **PRISMA** de raportare a analizelor sistematice si metaanalizelor

TOATE ACESTE GHIDURI PENTRU RAPORTAREA CERCETARII POT FI GASITE PE SITE-UL

<http://www.equator-network.org>



Alta bibliografie recomandata:

- KF Schulz, DA Grimes. The Lancet Handbook of Essential Concepts In Clinical Research. Elsevier, 2006
- B Goldacre. Bad Science: Quacks, Hacks and Big Pharma Flacks. Faber&Faber, 2010.
- B Goldacre. Bad Pharma: How Drug Companies Mislead Doctors and Harm Patients. Faber&Faber, 2013.
- I Evans, H Thornton, I Chalmers, P Glasziou. Testing the treatments. Better research for better healthcare. Pinter&Martin, 2nd Edition, 2011. (download gratuit)

STUDIILE CAZ-MARTOR

Cristian Băicuș, 2005

Anchetele caz-martor

Studiile de cohortă:

DIRECȚIA STUDIULUI:

EXPUNERE → EFECT

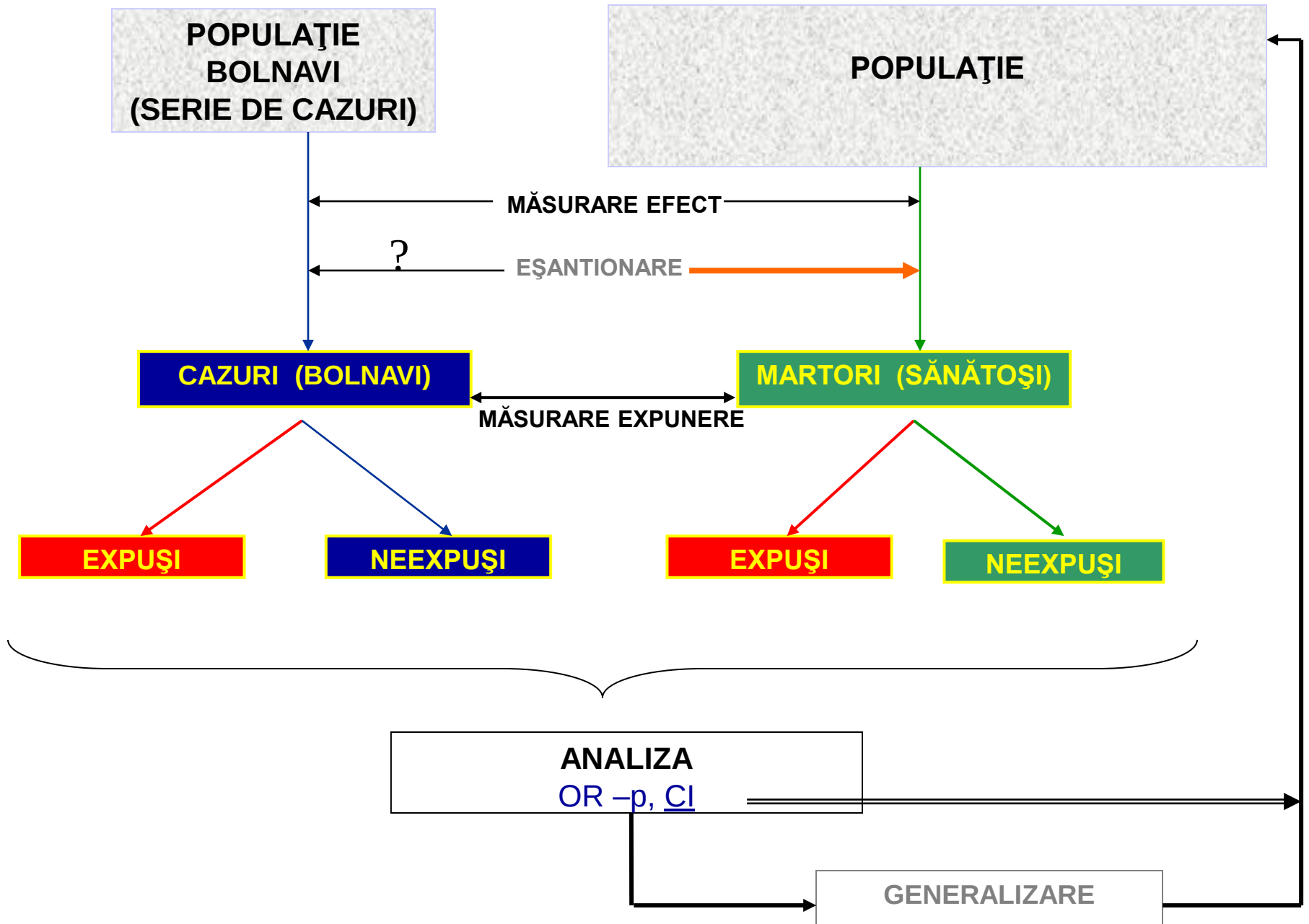
Studiile caz-martor:

DIRECȚIA STUDIULUI:

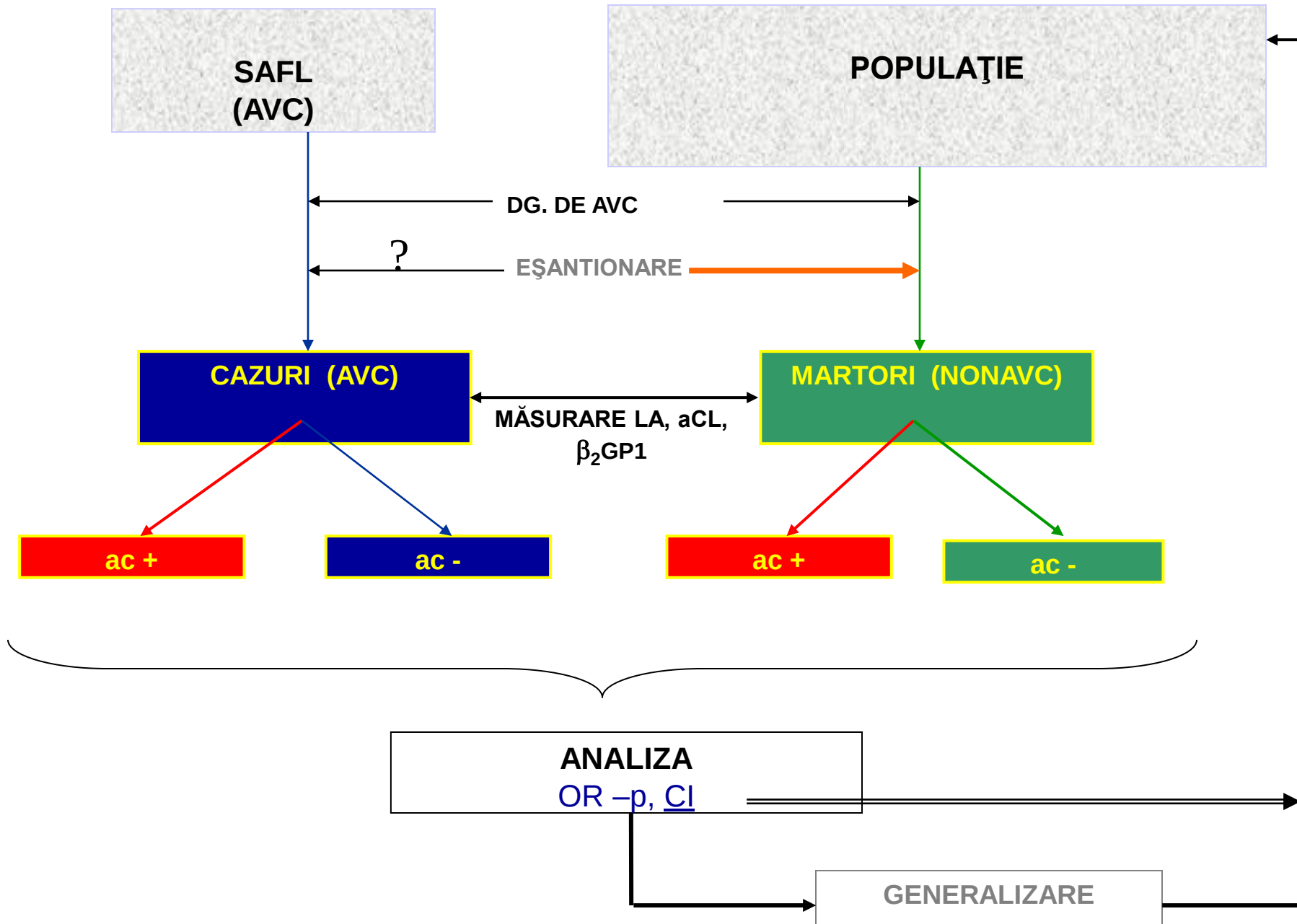
EXPUNERE ← EFECT

Studiile transversale:

**EFECT
EXPUNERE }**



Studiu caz-martor



Studiu caz-martor

Selectarea cazurilor

- Nu este necesar ca în studiu să fie incluse toate cazurile din populație
- Cazurile pot fi recrutate din spitale, cabinete, registre, în urma unor operațiuni de screening etc.

Selectarea cazurilor

- Sunt de preferat cazurile incidente, cazurilor prevalente pentru a reduce (1) erorile sistematice de memorie și (2) supra-reprezentarea cazurilor cu boală de lungă durată
- Ideal: includerea tuturor cazurilor nou apărute într-o populație într-un anumit interval de timp

Selectarea martorilor

- Martorii trebuie să provină din aceeași populație la risc pentru boală ca și cazurile (să fie similari cazurilor, cu excepția bolii)
- Martorii trebuie să fie reprezentativi pentru populația țintă

Selectarea martorilor

- Pot fi folosiți mai mulți martori pentru a crește puterea statistică atunci când cazurile sunt greu de obținut (4:1)
- Folosirea mai multor grupuri control crește credibilitatea rezultatelor (ex: bolnavi internați în spital cu altă boală ce are *alți factori de risc* + un eșantion din populația generală)

Surse de cazuri și martori

CAZURI

MARTORI

• toate cazurile dg. în comunitate • toate cazurile dg. într-un eșantion din populație	• eșantion din populația generală • non-cazuri dintr-un eșantion din populație
• toate cazurile dg. în toate spitalele • toate cazurile dg. într-un singur spital	• eșantion de pacienți din toate spitalele, care nu au boala • eșantion de pacienți din același spital, care nu au boala
• oricare dintre metodele de mai sus	• soții, rudele sau perechi ale cazurilor

Măsurarea expunerii

- Estimările expunerii sunt supuse *erorilor sistematice de memorie* și de *detecție*
 - protecție: orbirea celui care ia interviul + chestionare tip
- Factorii de confuzie - evaluați, pentru a se ține cont de ei în analiză

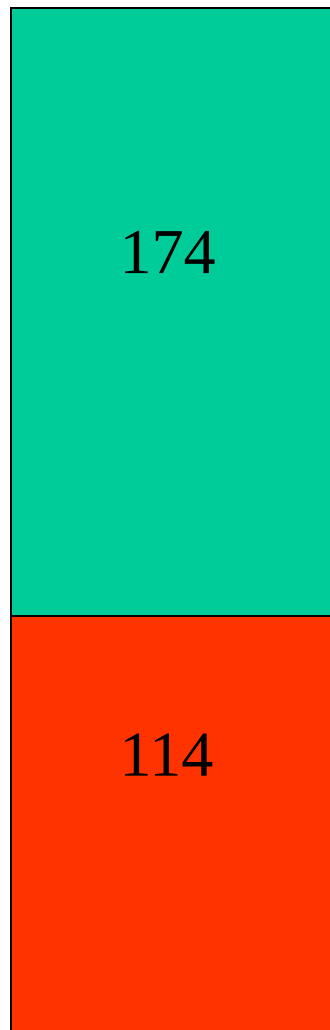
STUDIILE CAZ-MARTOR

Scopul:

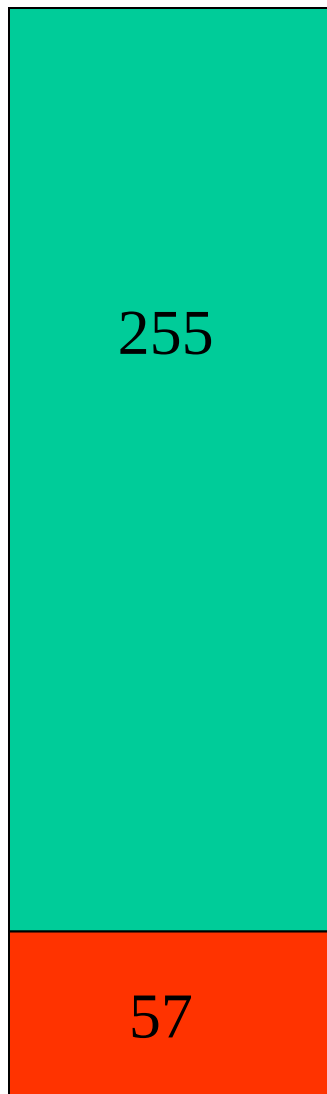
- dovedesc existența sau inexistența unei asociații epidemiologice
- ~~duc la inferențe (generalizări) de tip cauzal~~
- verifică validitatea unei ipoteze epidemiologice formulate în urma unor tipuri de studii inferioare în piramida EBM

Nivelul dovezii (EBM)

- I. Recenzii sistematice și metaanalize
- II. Studii clinice randomizate (anchete experimentale)
- III. Studii de cohortă
- IV. Studii caz-martor
- V. Studii transversale
- VI. Studii de caz & serii de cazuri



Exp

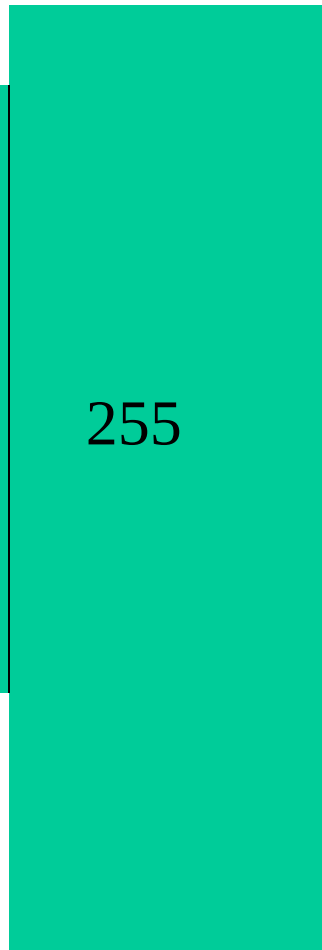


Nexp



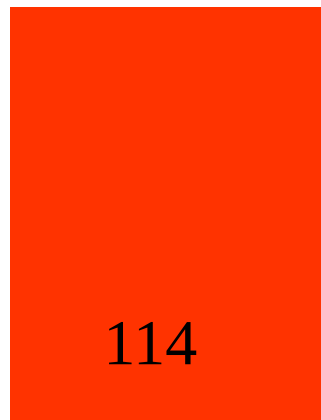
174

Martori
429



255

Cazuri
171



114



57

		Boală coronariană	
		+	-
Expunere la FR	Fumător	a	b
	Nefumător	c	d
Total		a+c	b+d

$$\text{Odds}_{\text{Cazuri}} = a/c$$

$$\text{Odds}_{\text{Martori}} = b/d$$

$$\text{OR} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

		Boală coronariană		Direcția studiului
		+	-	
		(cazuri)	(martori)	
Expunere la FR	Fumător	114	174	
	Nefumător	57	255	
Total		171	429	

Odds_{Cazuri}= 114/57

Odds_{Martori}= 174/255

OR= $\frac{a/c}{b/d} = \frac{114 \times 255}{57 \times 174} = 3$

	OR<1	OR=1	OR>1
Raportul cotelor cazuri/martori	Cota expunerii la cazuri mai mică decât cota expunerii la martori	Cotele expunerilor egale la cazuri și martori	Cota expunerii la cazuri mai mare decât cota expunerii la martori
Expunerea ca factor de risc	Expunerea reduce riscul de boală (factor protector)	Expunerea respectivă nu este un factor de risc	Expunerea crește riscul de boală (factor de risc)

Interpretarea Odds Ratio

Cota expunerii la cazuri este de 3 ori mai mare decât cota expunerii la martori.

sau

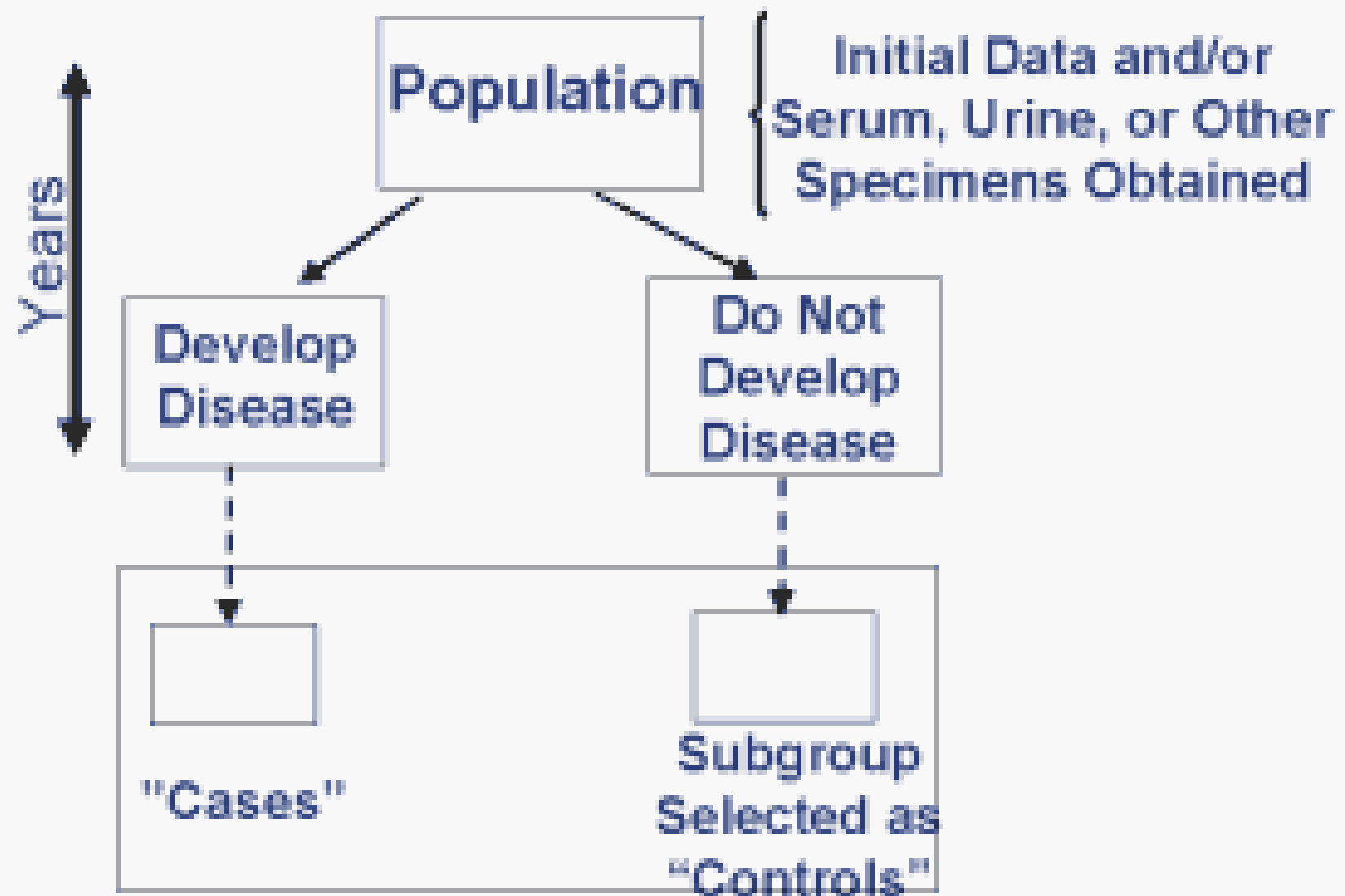
Interpretarea Odds Ratio

- Cei cu boală coronariană au o probabilitate de 3 de ori mai mare de a fi fumători decât cei fără boală coronariană

sau

- Cei cu boală coronariană au o probabilitate cu 200% mai mare de a fi fumători decât cei fără boală coronariană.

Nested Case-Control Study



CASE-CONTROL STUDY

Studiile terapeutice

Un investigator dorește să efectueze un studiu clinic randomizat pentru a evalua un nou beta blocant în tratamentul HTA. Pentru a fi eligibili în studiu, subiecții trebuie să aibă o TA diastolică în repaus de cel puțin 90 mmHg. 100 pacienți găsiți la vizita screening cu acest nivel al TA sunt recrutați și programați pentru întâlnirea cu investigatorul. Când acesta le măsoară din nou TA după 2 săptămâni, doar 65% dintre ei au TA diastolică ≥ 90 mmHg. Explicația cea mai plauzibilă este:

- a. vindecare spontană
- b. regresia către medie
- c. eroare de măsurare
- d. efect Hawthorne

Reclamă la un sirop de amoxicilină cu gust de căpșuni, dintr-o revistă medicală: “Din 1000 de copii atinși de infecție a căilor respiratorii superioare și tratați cu amoxicilina noastră, 970 au devenit asimptomatici în 72 de ore. Aceste observații permit concluzia că siropul de amoxicilină cu aromă de căpșuni este tratamentul de alegere în infecțiile căilor aeriene superioare ale copilului”.

Ce credeți despre această afirmație?

- A. concluzia este incorectă pentru că eșantionul este foarte mic
- b. concluzia este corectă
- c. concluzia este incorectă deoarece rezultatul nu a fost prezentat sub formă de incidențe
- d. concluzia este incorectă deoarece nu există grup martor
- e. concluzia este incorectă deoarece numărul de vindecări este insuficient.

Studii fără grup martor

- Serii de cazuri
- Comparație înainte/după
- Multe dintre terapiile populare înainte și dezavuate astăzi se bazau pe serii de cazuri
- Studii inițiale cu medicamente noi (+studii faza II)

CERCETAREA EFECTELOR UNUI NOU MEDICAMENT:

- **Faza I:** testarea inițială pe cativa oameni, de obicei voluntari sănătoși, pentru evaluarea acțiunii, metabolismului, efectelor secundare și pentru designul unui studiu de faza II valid.
- **Faza II:** experimente controlate pe câteva sute de pacienți, pentru evaluarea eficacității medicamentului și determinarea efectelor secundare frecvente.
- **Faza III:** studii mai mari implicând sute sau mii de pacienți pentru a afla mai mult despre eficacitatea și siguranța medicamentului și pentru a-l compara cu alte medicamente. **RCT!**
- **Faza IV:** studii care monitorizează în continuare eficacitatea și siguranța unui medicament care a fost înregistrat pentru uzul general; pot fi elaborate de asemenea pentru evaluarea unor noi utilizări ale medicamentului, sau în scop de **marketing**.

Un investigator dorește să efectueze un studiu clinic randomizat pentru a evalua un nou beta blocant în tratamentul HTA. Pentru a fi eligibili în studiu, subiecții trebuie să aibă o TA diastolică în repaus de cel puțin 90 mmHg. 100 pacienți găsiți la vizita screening cu acest nivel al TA sunt recrutați și programați pentru întâlnirea cu investigatorul. Când acesta le măsoară din nou TA după 2 săptămâni, doar 65% dintre ei au TA diastolică ≥ 90 mmHg. Explicația cea mai plauzibilă este:

- a. rezoluție spontană
- b. regresia către medie
- c. eroare de măsurare
- d. efect Hawthorne

Studii controlate

- studii de cohortă
 - studii cu grup martor extern
 - studii cu grup martor istoric
- studii terapeutice randomizate
- studii terapeutice ~~controlate,~~ randomizate

Studii cu grup martor extern

- controlul:
 - populația generală
 - cohortă anterioară
- utile pentru emiterea ipotezelor
- “toți sau niciunul”: grad de recomandare A (nivel al dovezii 1c)

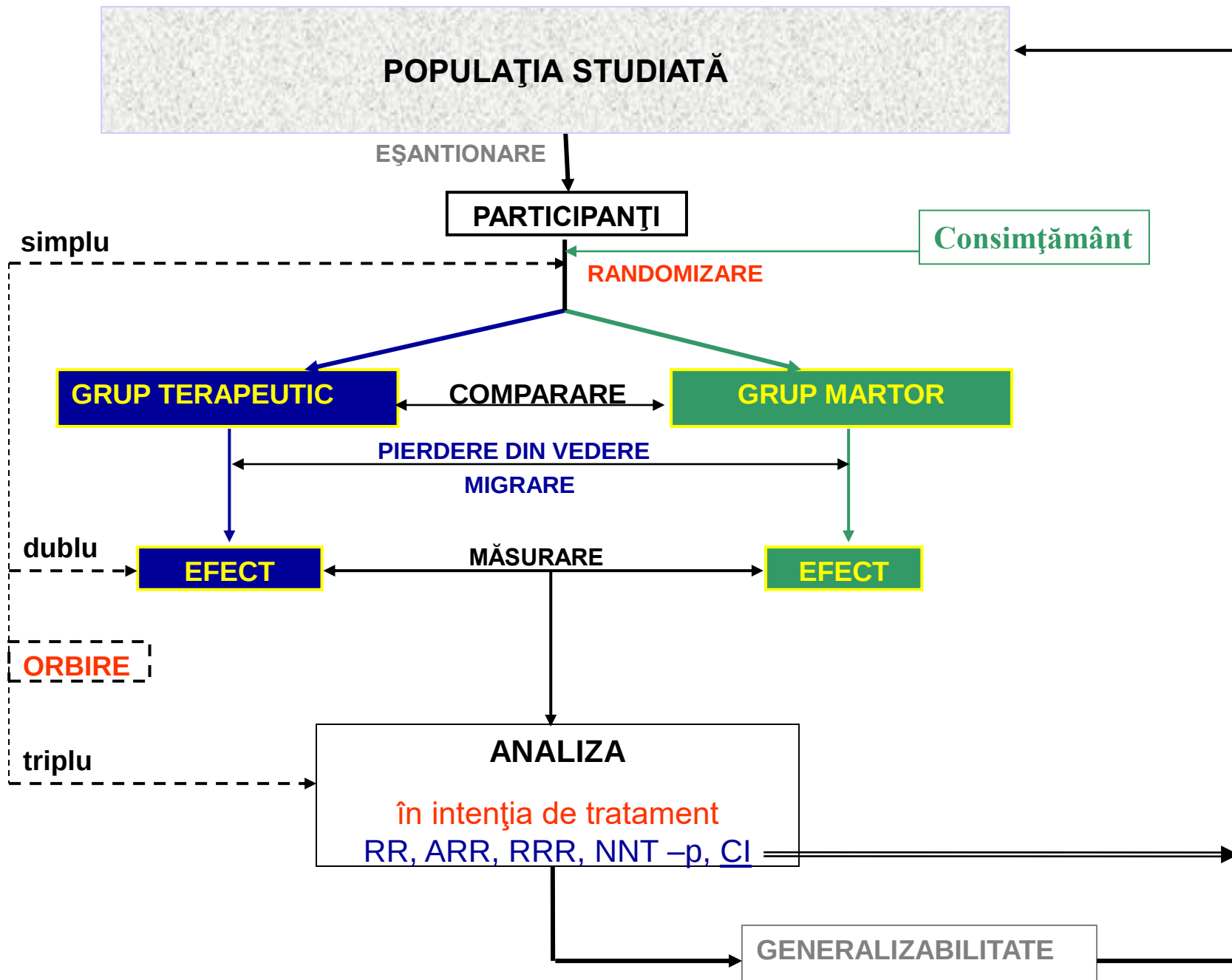
Studii cu grup martor extern - surse de eroare

Grupurile comparate (tratament + martor)
trebuie să fie **identice**, cu excepția
factorului de studiat=tratamentul

Studiile terapeutice randomizate

Studiile clinice randomizate

- Studii de cohortă
- studii experimentale
($\longleftrightarrow$ studii observaționale)



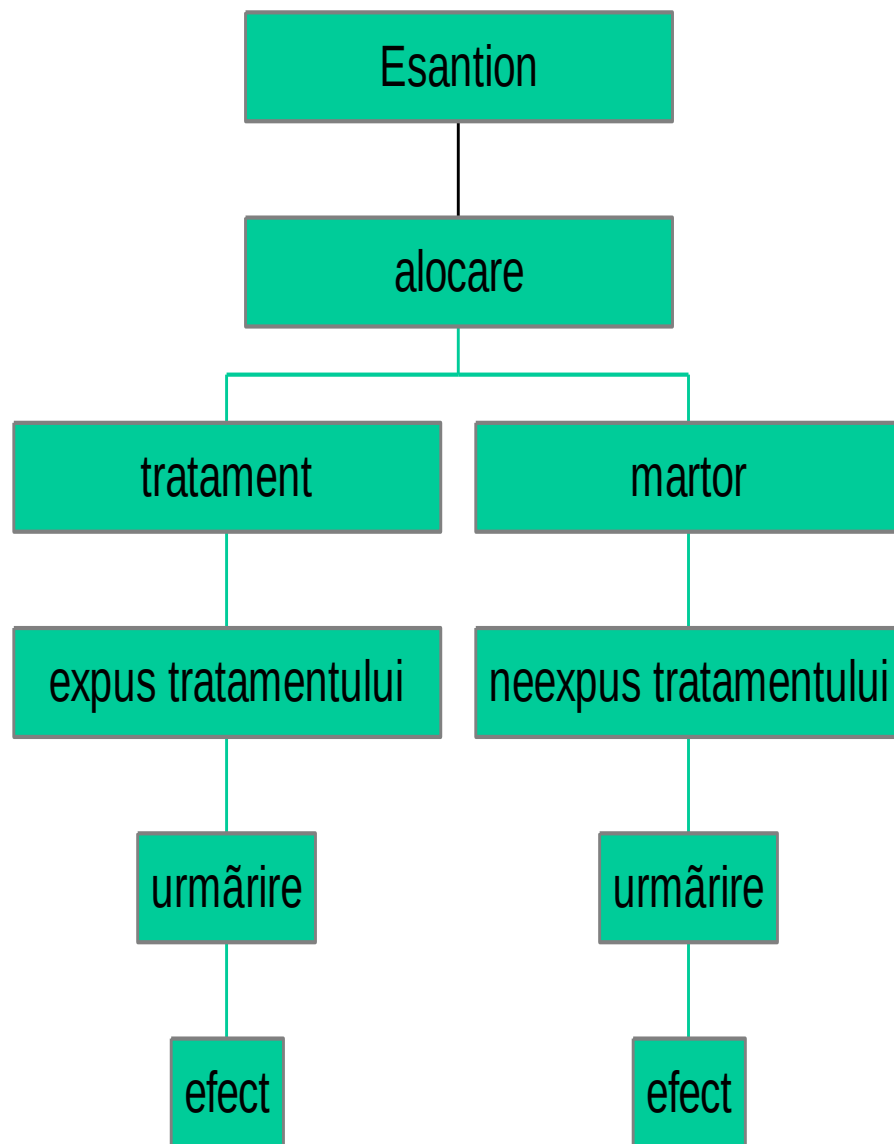
Erori sistematice în RCT

e.s. de selecție
(**randomizare**)

e.s. de execuție (**orbire**)

e.s. de uzură, de migrare
(**analiza ITT**)

e.s. de detecție (**orbire**)

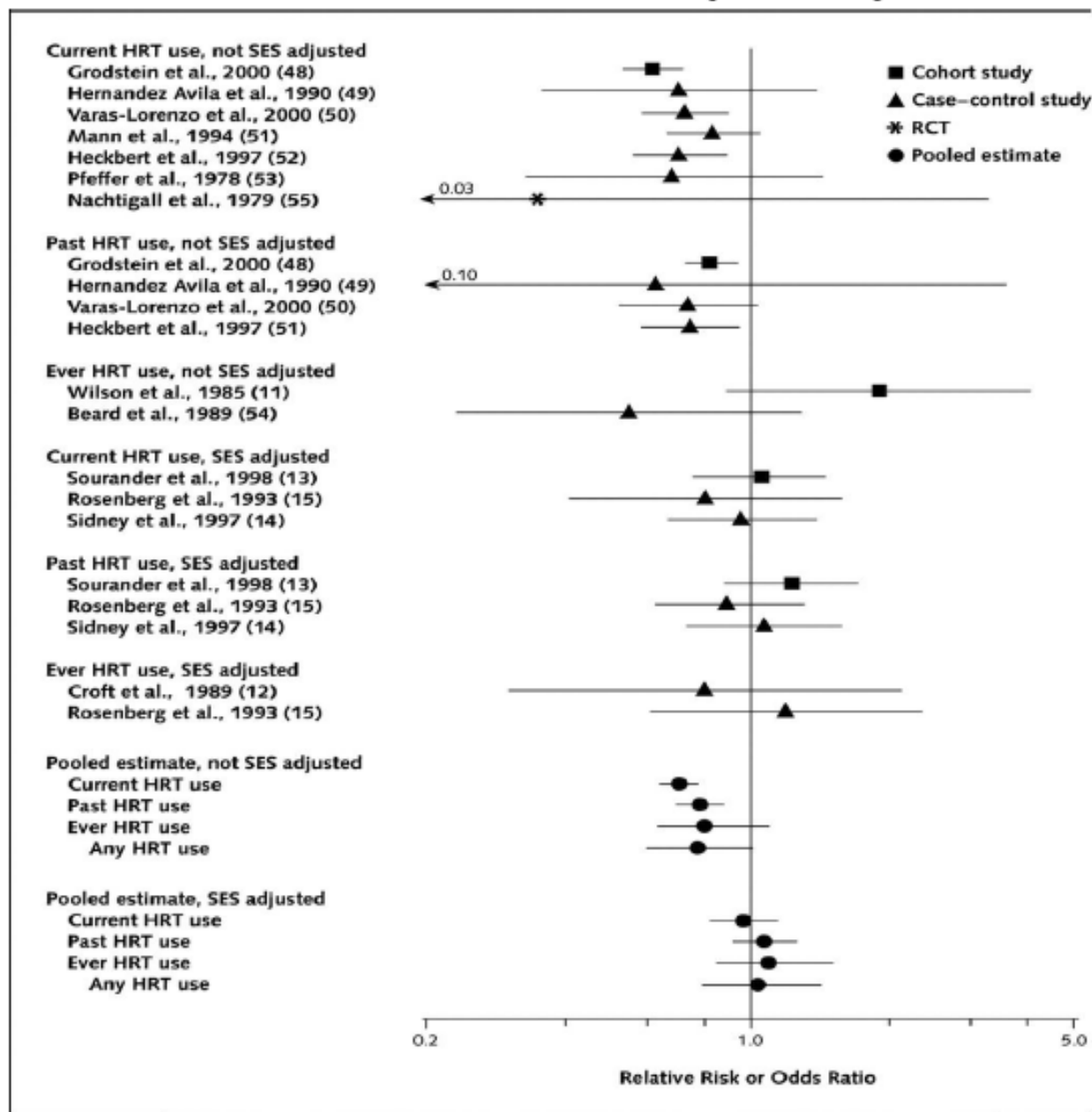


Un ortoped publica rezultatele tratamentului a 204 pts. cu fractura de col femural (tabelul). Care este interpretarea cea mai rezonabila a acestor date?

<i>Nr</i>	<i>Trat.chir</i>	<i>Trat.conservator</i>	<i>Total</i>
Total	139	65	204
Supravietuitori	103	34	137
Decedati	36	31	67
Mortalitate (%)	26,5	47,7	32,9
<i>p<0,01</i>			

- a. tratamentul chirurgical trebuie sa devina atitudinea standard
- b. numarul mare de pts tratati chirurgical falsifica rezultatul
- c. nu putem spune nimic, deoarece nu stim care au fost sechelele functionale in cele doua grupuri
- d. pacientii neoperati ar fi putut fi mai in varsta si mai bolnavi decat cei operati
- e. datele nu sunt de nici un interes, deoarece nu se spune nimic despre decesele survenite dupa externare.

Relative risk or odds ratio for coronary artery disease incidence



Factorul de confuzie (statut socioeconomic)

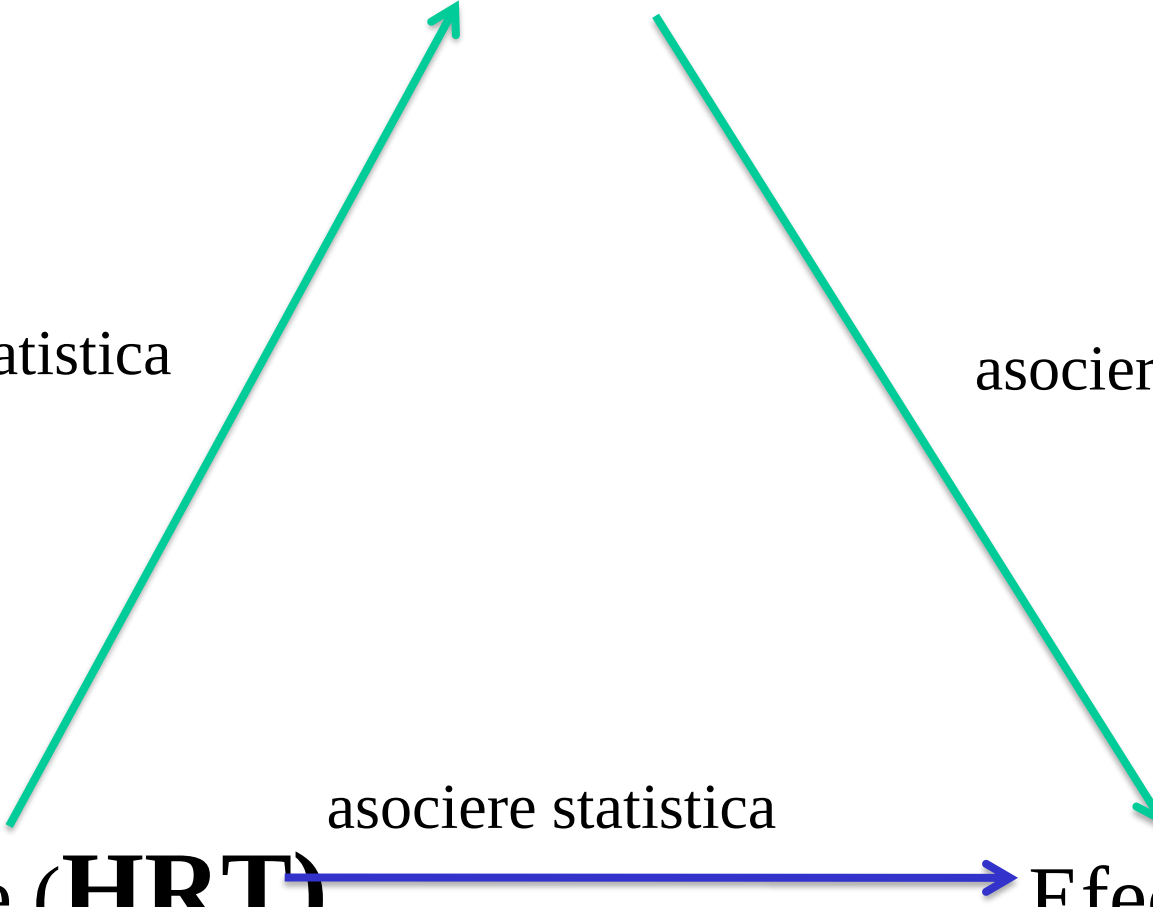
asociere statistica

asociere cauzala

asociere statistica

Expunere (**HRT**)

Efect (**BIC**)



A fost alocarea pacienților pentru tratament aleatorie?

- efectele sunt rezultatul a multiple cauze, iar tratamentul este doar una dintre ele
- randomizarea asigură (dacă eșantionul este suficient de mare) distribuția egală în cele două grupuri atât a determinanților cunoscuți, cât și a celor necunoscuți
- grupurile trebuie să fie identice, cu excepția tratamentului

A fost alocarea pacienților pentru tratament aleatorie?

- alocarea aleatorie (întâmplătoare)
- alocarea ascunsă (în momentul includerii pacientului, nu trebuie să știi cărui grup îi va aparține)
- eroare sistematică de selecție (selection bias)

A fost urmărirea completă?

- fiecare pacient inclus trebuie să participe la statistica finală
- pierduți: cel mult 20%
- pierduții: prognostic diferit de cei rămași
- analiza “în cel mai rău caz”

Au fost grupurile similare la începutul tratamentului?

Table 1 Baseline characteristics of randomised population. Figures are means (SD) unless stated otherwise

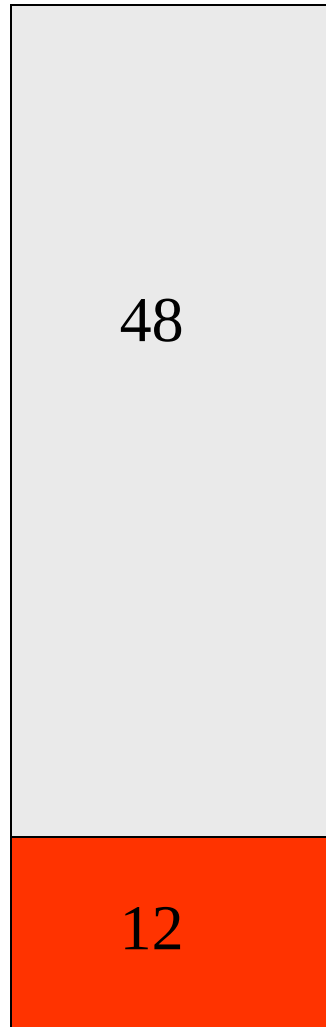
	Placebo	Fluticasone propionate
No of patients randomised	375	376
Age (years)	63.8 (7.1)	63.7 (7.1)
Women	97	94
Body mass index (kg/m ²)	24.9 (4.7)	24.5 (4.8)
Evidence of atopy*	91	103
Smoked throughout trial	147	137
Former smoker throughout trial	172	176
Smoking pack years at randomisation†	44 (34)	44 (30)
Previous use of regular inhaled corticosteroids	214	192
Lung function at visit 0‡:		
After salbutamol (400 µg) FEV ₁	1.40 (0.48)	1.42 (0.47)
As % predicted normal	50.0% (14.9%)	50.3% (14.9%)
Change in FEV ₁ after salbutamol (400 µg)	0.13 (0.10)	0.13 (0.10)
As % predicted normal	4.4% (3.4%)	4.4% (3.5%)
After salbutamol (400 µg) FVC	3.29 (0.80)	3.37 (0.82)
After salbutamol (400 µg) FEV ₁ :FVC	43.0% (11.0%)	43.0% (12.0%)
Baseline (average of visit 1 and 2)§:		
FEV ₁ before bronchodilator	1.23 (0.47)	1.25 (0.44)
FEV ₁ after bronchodilator (salbutamol 400 µg and ipratropium bromide 80 µg)	1.40 (0.49)	1.42 (0.47)
Respiratory questionnaire total score¶	49.9 (17.4)	47.7 (17.6)

Sunt rezultatele studiului importante?

Cât de mare a fost efectul tratamentului (RR, RRR - ARR, NNT)? **SEMNIFICAȚIE CLINICĂ**

Cât de precisă a fost estimarea efectului tratamentului (**intervale de încredere**)?

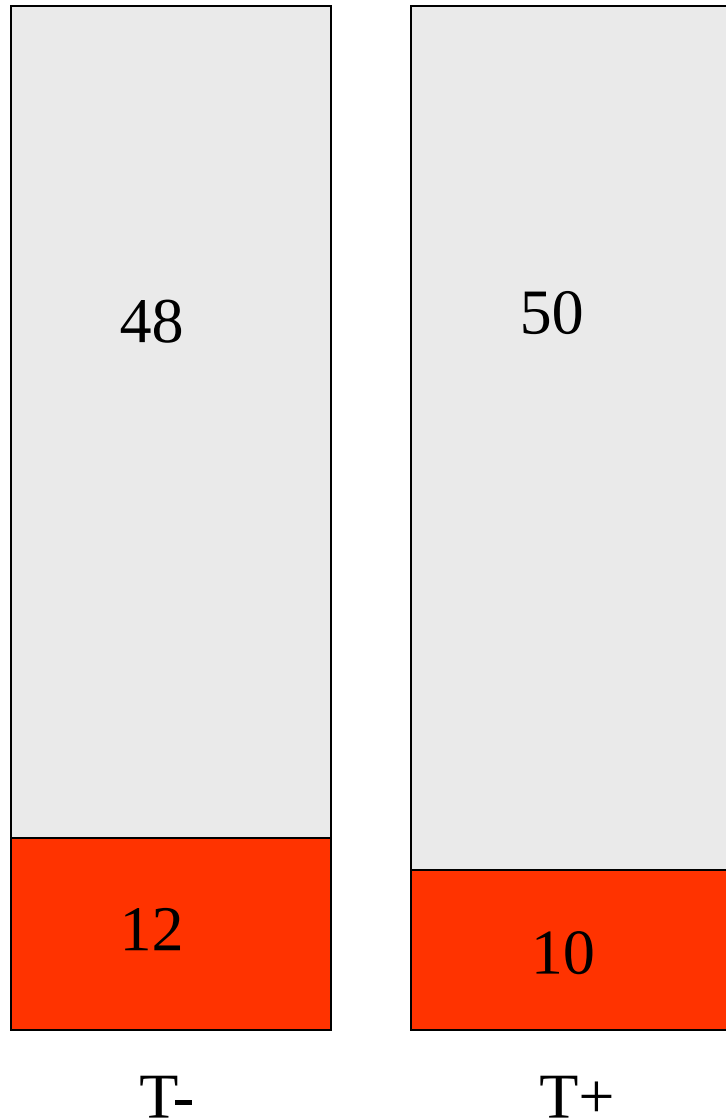
Nr. pacienți



$$\text{Incidența} = \frac{12}{12+48} = 1/5 = 0,2$$

$$\text{Riscul} = \frac{12}{12+48} = 1/5 = 0,2$$

$$\text{Cota (odds)} = \frac{12}{48} = 1/4 = 0,25$$



$$\text{Riscul(T-)} = \frac{12}{12+48} = 12/60 = 0,2$$

$$\text{Riscul(T+)} = \frac{10}{10+50} = 10/60 = 0,166$$

$$\text{RR} = 0,166 / 0,20 = 0,83$$

		BOALA		
		PREZENTA	ABSENTA	
EXPUNERE LA TRATAMENT	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d

Direcția studiului



$$R_{T+} = a/(a+b)$$

$$R_{T-} = c/(c+d)$$

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

		BOALA		
		PREZENTA	ABSENTA	
EXPUNERE LA TRATAMENT	+	10	50	60
	-	12	48	60

Direcția studiului



$$R_{T+} = 10/60$$

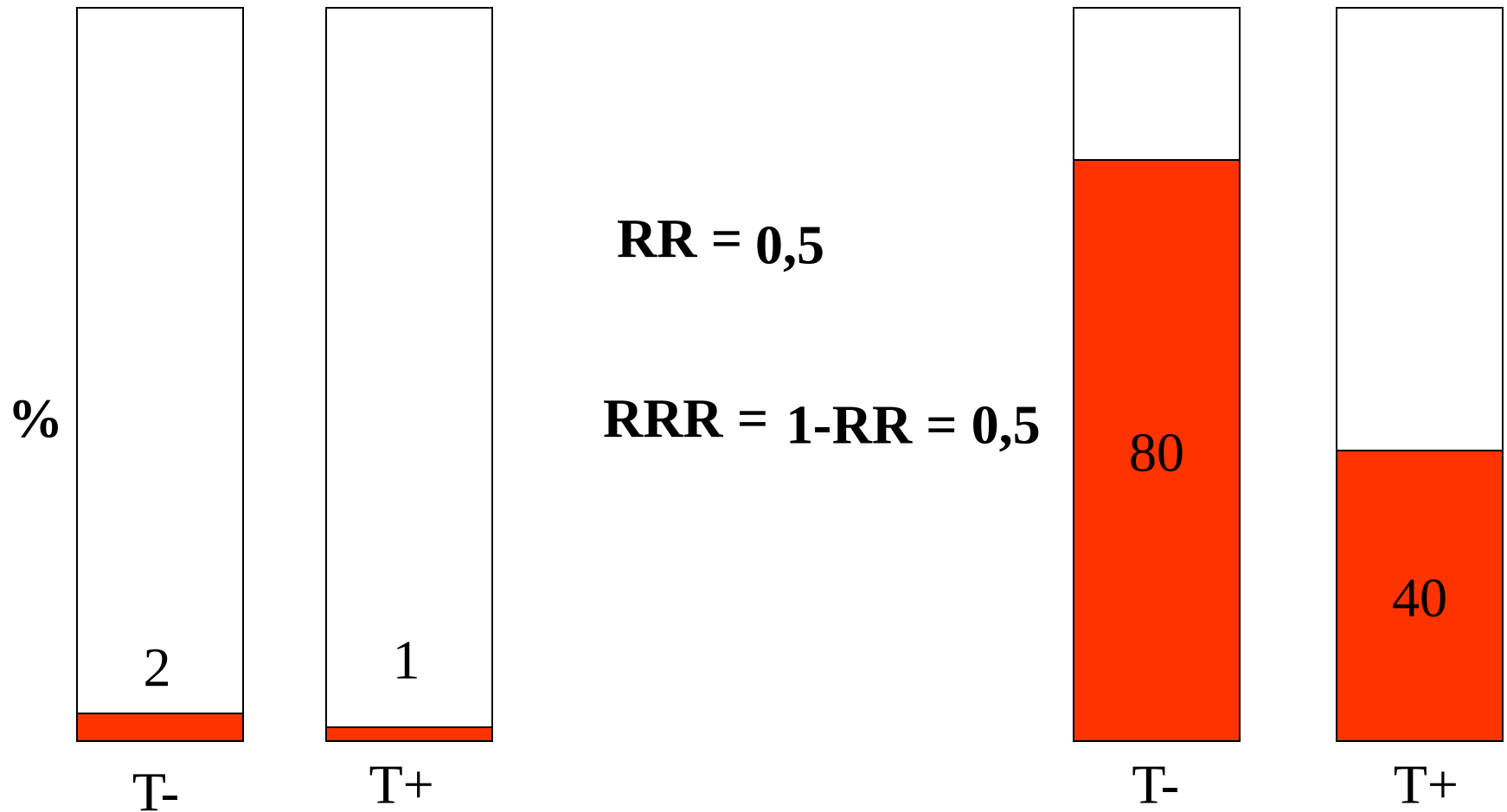
$$R_{T-} = 12/60$$

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

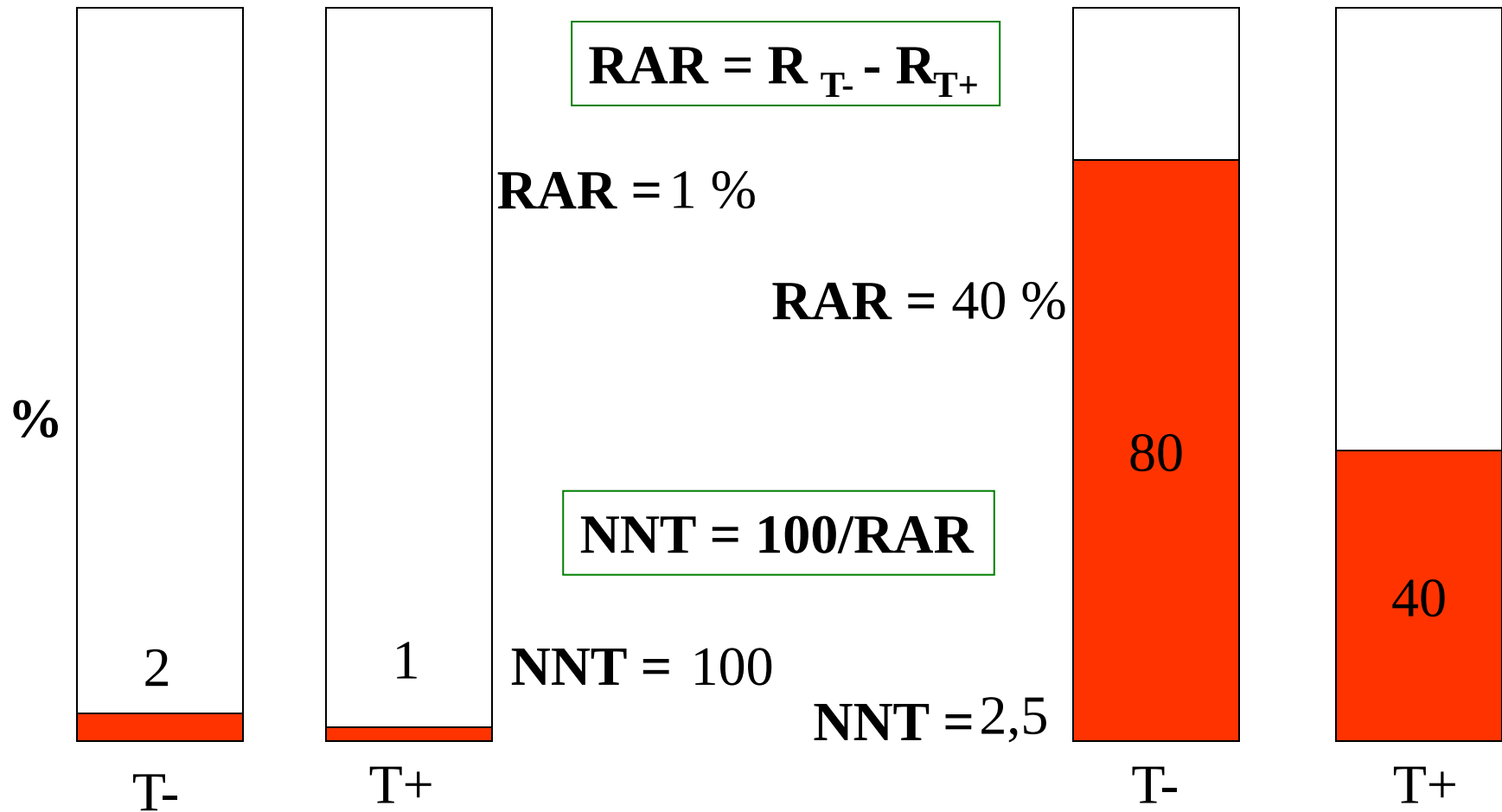
RISCUL RELATIV

- ◆ raportul dintre incidența (riscul) unei boli la expuși și incidența (riscul) aceleiași boli la neexpuși ($R_{Exp}/R_{Nexp} = (R_{T+}/R_{T-})$)
- ◆ poate fi calculat direct din **studii de cohortă**
- ◆ un individ expus la **FR** are o probabilitate de **RR** ori mai mare de a face boala decât unul neexpus la **FR**
- ◆ cu cât **RR** este mai mare, cu atât este mai mare **asocierea** dintre boala și factorul de risc studiate
- ◆ dacă **RR** este = sau apropiat de 1, riscul de apariție al bolii este același în prezența sau absența **FR** (deci acesta nu este **FR**)
- ◆ dacă **RR** < 1, există o asociere negativă a bolii cu **FR** (acesta nu este un **FR**, ci un factor protector)

Cât de mare a fost efectul tratamentului?



Cât de mare a fost efectul tratamentului?



Cât de mare a fost efectul tratamentului?

REDUCEREA ABSOLUTĂ A RISCULUI

(diferența riscului, excesul de risc, riscul atribuibil)

- ◆ diferența dintre două **riscuri absolute**
- ◆ un individ expus la **FR** are o probabilitate cu **RA** mai mare de a face boala decât unul neexpus la **FR**
- ◆ poate fi calculat din **studii de cohortă**
 - studii etiologice: riscul atribuibil = $R_{Exp} - R_{Nexp}$
 - RCT: reducerea absolută a riscului

$$(RAR = R_{Martor} - R_{Tratament})$$

◆ $\neq 0$

Cât de mare a fost efectul tratamentului?

NNT (number needed to treat)

- ◆ Numărul de pacienți care trebuie tratat o anumită perioadă de timp pentru a preveni 1 (un) efect negativ
- ◆ **$NNT = 1/ARR = 1/(R_{T-} - R_{T+})$**
- ◆ efectul tratamentului $\sim 1/NNT$
- ◆ $\neq \infty$
- ◆ **$NNT < 0 \implies NNH$**

ARR, NNT depend de riscul bazal

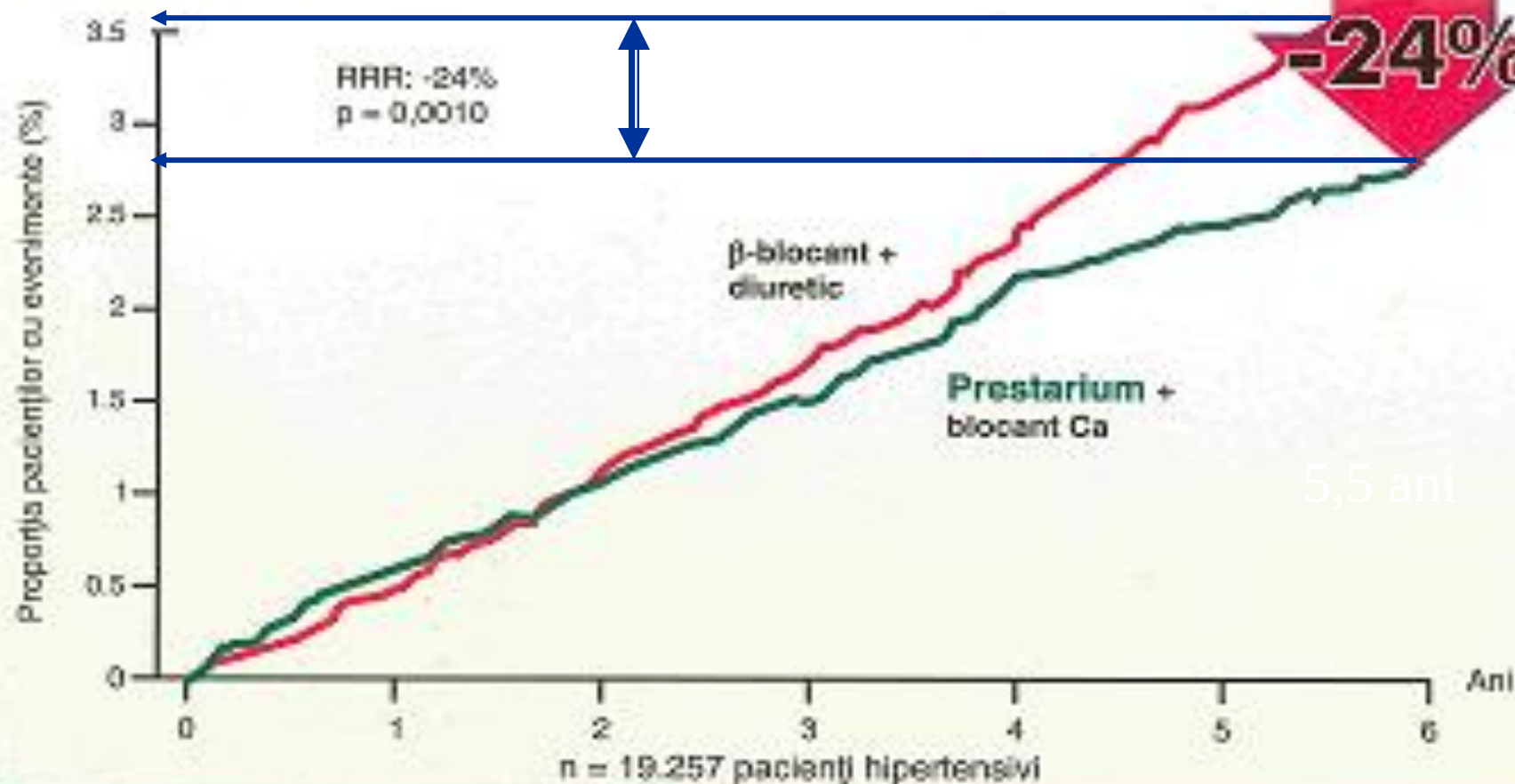
Table 2. Coronary heart disease (CHD) event prevention for statins v placebo*

Individual trials (combined trials)†	Patient group	Mean or median follow up	RRR (95% CI)	NNT (CI)	NNT/year (CI)
a) AFCAPS/TexCAPS	No CHD, normal cholesterol	5.4 years	37% (21 to 50)	49 (33 to 99)	256 (170 to 514)
b) WOSCOPS	No CHD, high cholesterol	4.9 years	31% (17 to 43)	44 (29 to 95)	217 (141 to 463)
c) CARE	CHD, normal cholesterol	5.0 years	24% (9 to 36)	38 (20 to 99)	167 (100 to 496)
d) LIPID	CHD, normal cholesterol	6.1 years	24% (12 to 35)	28 (20 to 48)	172 (122 to 294)
e) 4S	CHD, high cholesterol	5.2 years	34% (25 to 41)	12 (9 to 17)	63 (49 to 89)
(a + b)	No CHD	5.2 years	33% (22 to 42)	47 (34 to 74)	237 (177 to 382)
(c + d + e)	CHD	5.4 years	26% (20 to 31)	23 (19 to 31)	129 (103 to 172)
(a + c + d)	Normal cholesterol	5.5 years	25% (18 to 31)	39 (30 to 55)	209 (163 to 398)
(b + e)	High cholesterol	5.2 years	30% (23 to 37)	29 (22 to 43)	151 (114 to 221)

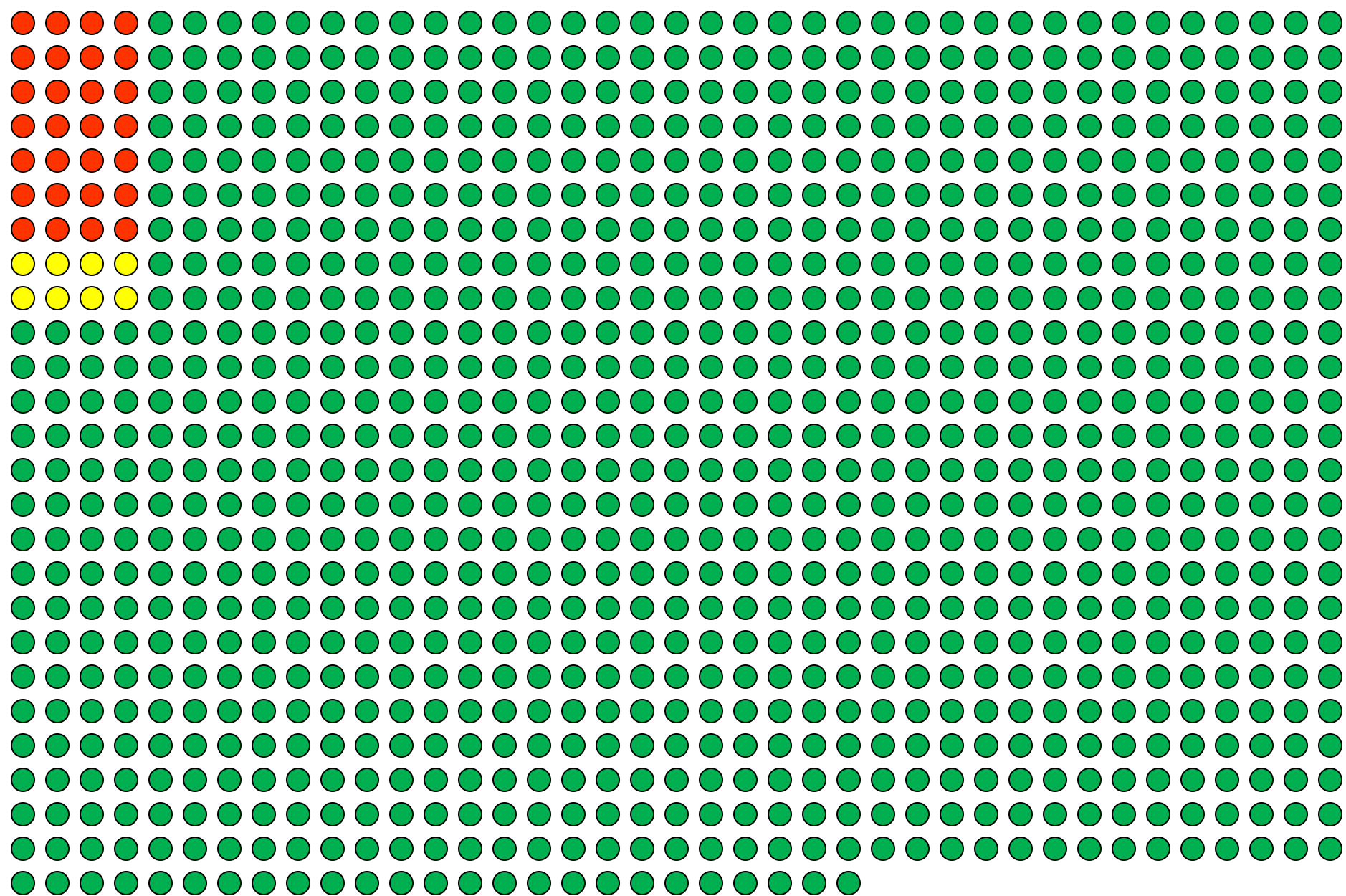
*AFCAPS/TexCAPS = AirForce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study; CARE = Cholesterol and Recurrent Events; LIPID = Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease trial; 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study. Abbreviations defined in glossary. Data adapted from Kumana *et al*,¹ which contains references for these trials. The combined NNT/year for secondary prevention trials was lower than that for primary prevention and for individual trials only that for 4S was lower than the others ($p < 0.05$).

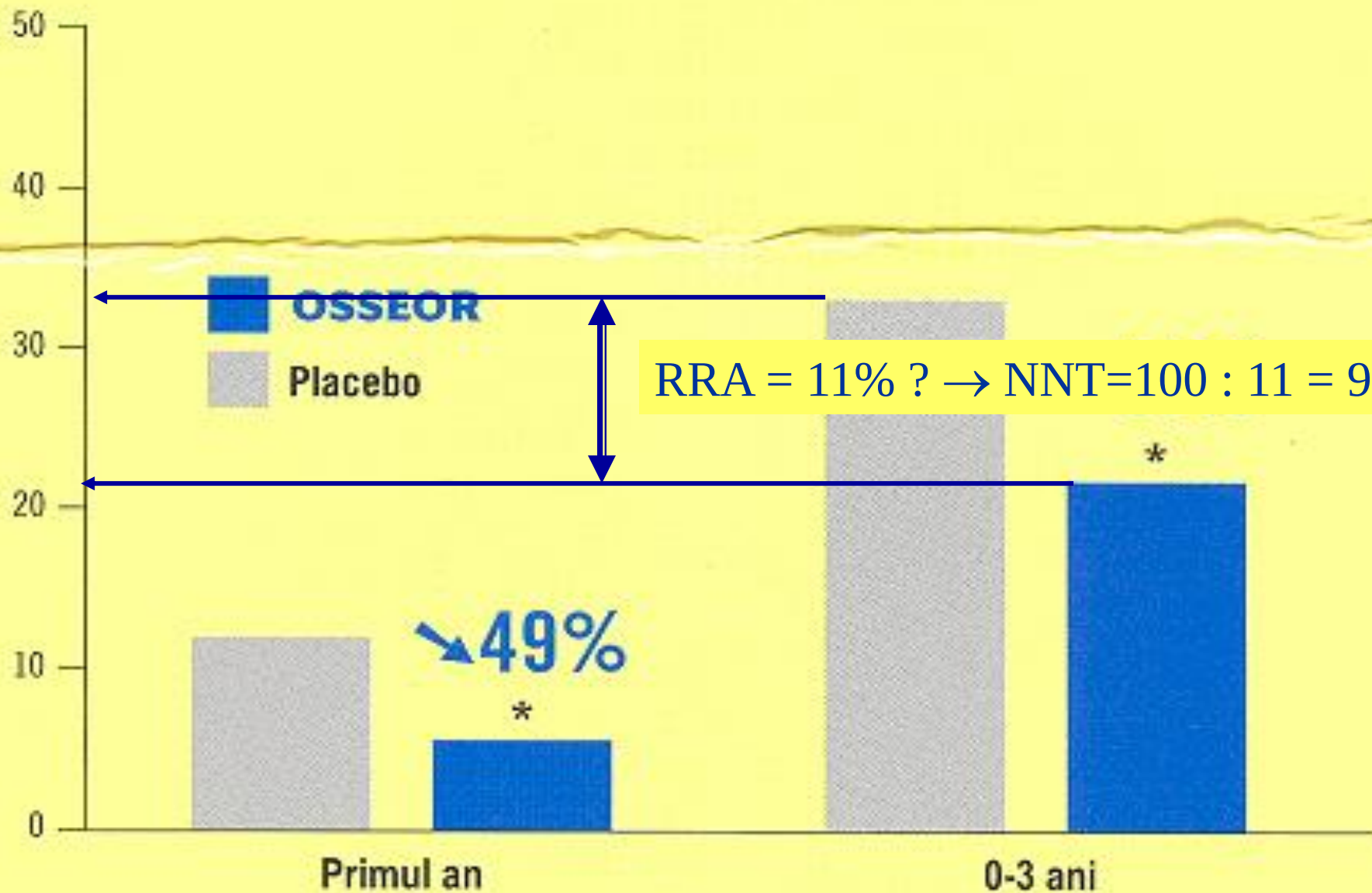
†Results are weighted for combined trials.

Riscul de deces cardiovascular (%)¹



RRR = $3,6 - 2,8 = 0,8\%$





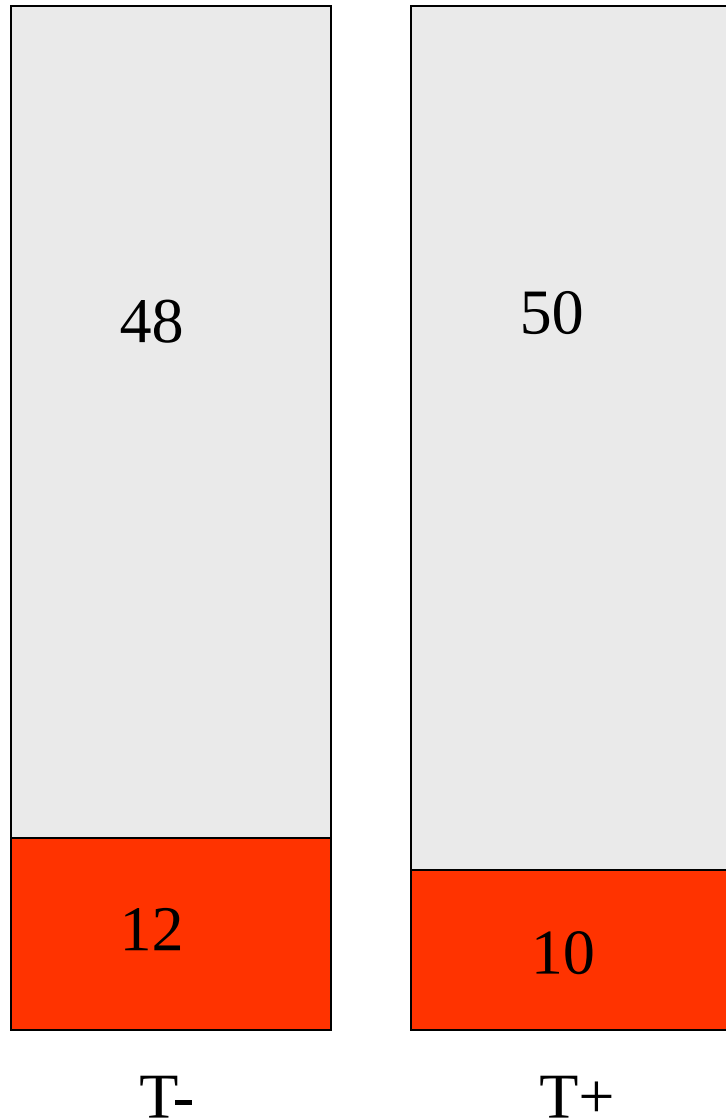
Femei cu fracturi vertebrale prevalente

* $P < 0.001$

Cât de mare a fost efectul tratamentului?

REDUCEREA RELATIVĂ A RISCULUI

- ◆ măsură de estimare a efectului în studiile clinice randomizate (**RCT**)
- ◆ complementul **RR** (**1-RR**) sau $(\text{CER}-\text{EER})/\text{CER}$
- ◆ eficiența tratamentului~**RRR**
- ◆ important clinic: $\geq 25\%$



$$\text{Riscul}(T-) = \frac{12}{12+48} = 12/60 = 0,2$$

$$\text{Riscul}(T+) = \frac{10}{10+50} = 10/60 = 0,166$$

$$\mathbf{RR = 0,166 / 0,20 = 0,83}$$

$$\mathbf{RRR = 1 - RR} = 1 - 0,83 = 0,17 = \mathbf{17\%}$$

$$RRR = (R_{T-} - R_{T+}) / R_{T-}$$

$$RRR = (0,2 - 0,166) / 0,2 = 0,17$$

Analiza supraviețuirii

- Curba Kaplan-Meyer
- log rank test (Mantel-Haenszel) (p)
- supraviețuire mediană (CI)

Analiză multivariabilă:

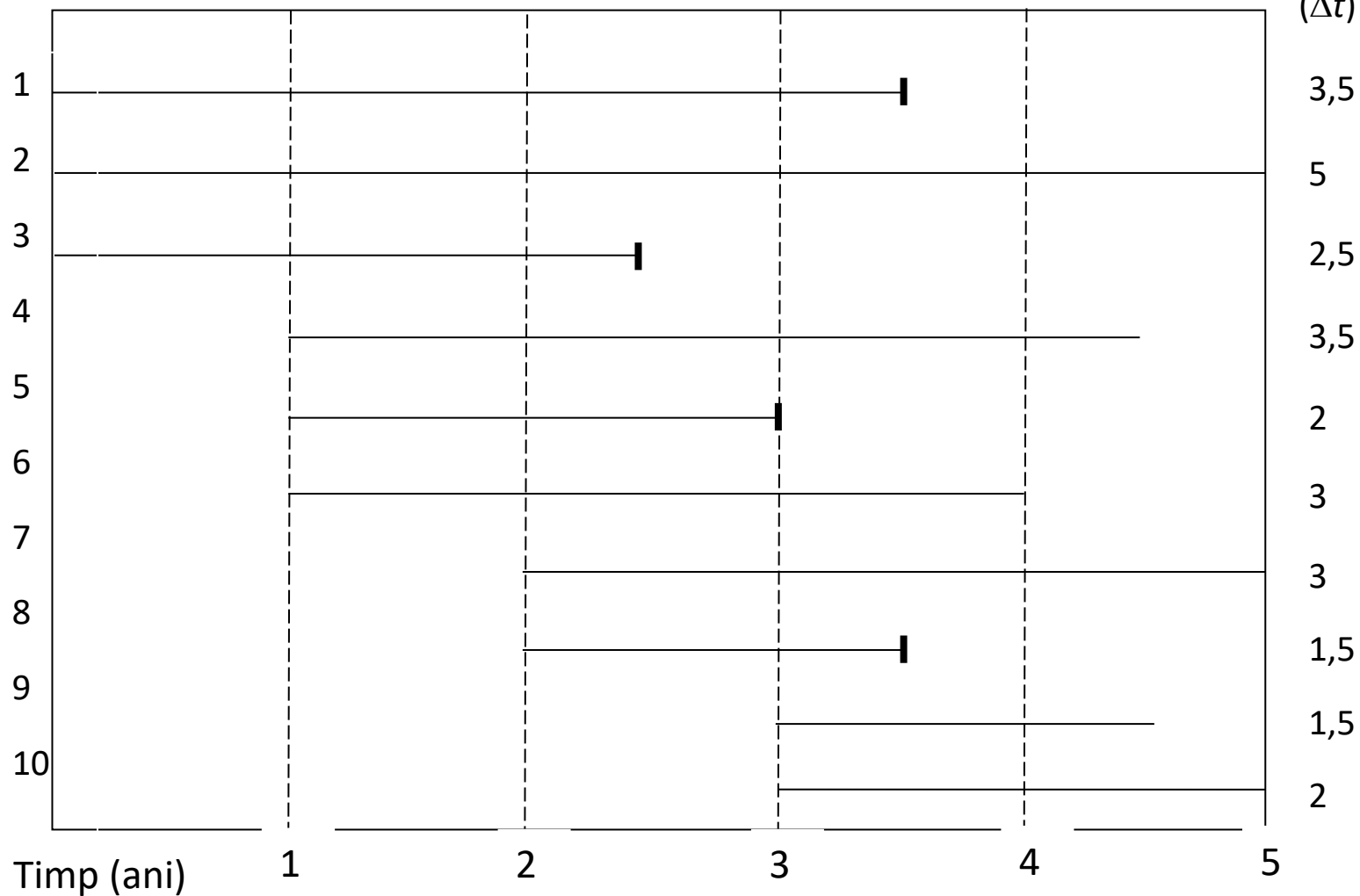
- modelul lui Cox
- relative hazard, hazard ratio (CI, p)

Densitatea incidenței

Pacienți

Ani la risc

(Δt)



4/27,5 pacienți-ani, sau 14,5 % de pacienți-ani

Pacienți

Ani la risc

(Δt)

1

3,5

2

5

3

2,5

4

3,5

5

2

6

3

7

3

8

1,5

9

1,5

10

2

Time (ani)

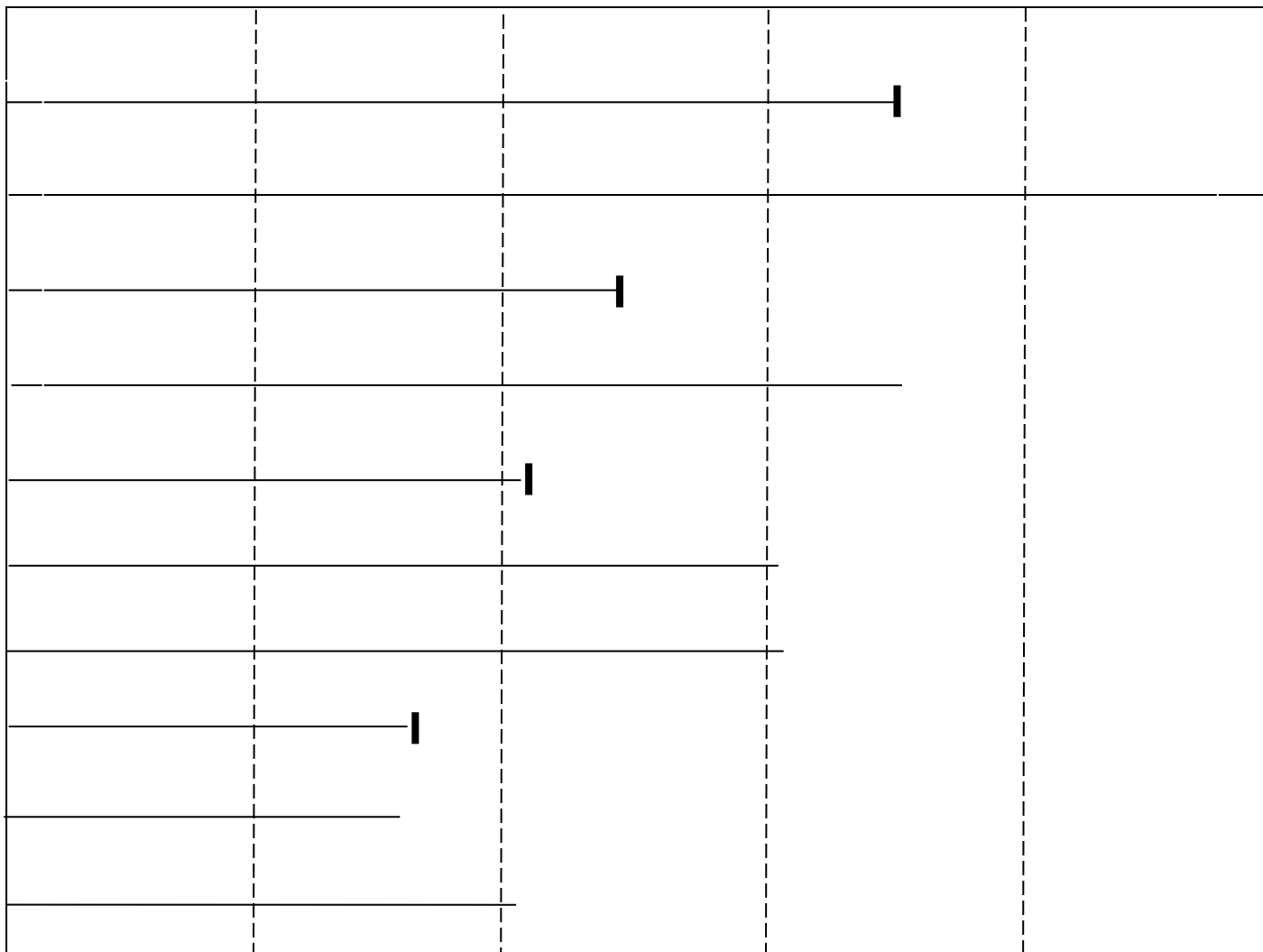
1

2

3

4

5



 *AML survival.sav [DataSet1] - SPSS Data Editor

File Edit View Data Transform Analyze Graphs



5:

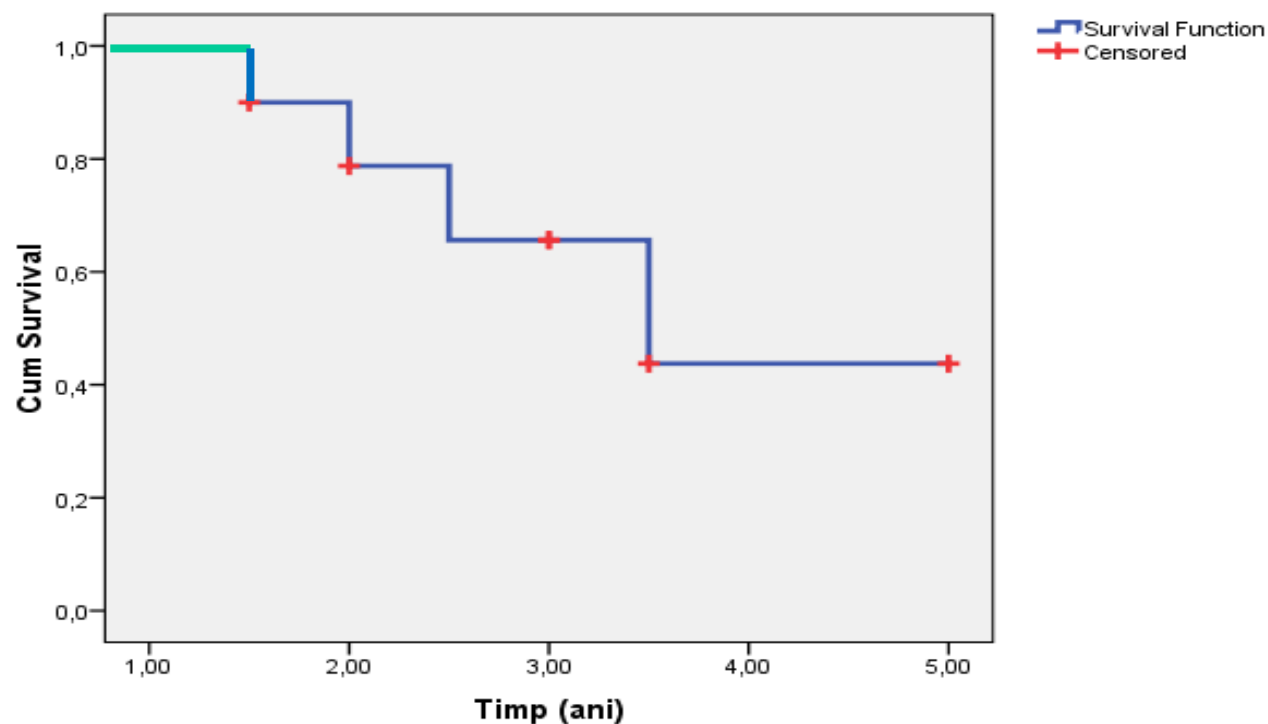
	time	status	var
1	3,50	1	
2	5,00	0	
3	2,50	1	
4	3,50	0	
5	2,00	1	
6	3,00	0	
7	3,00	0	
8	1,50	1	
9	1,50	0	
10	2,00	0	
11	.	.	
12	.	.	
13			

Survival Table

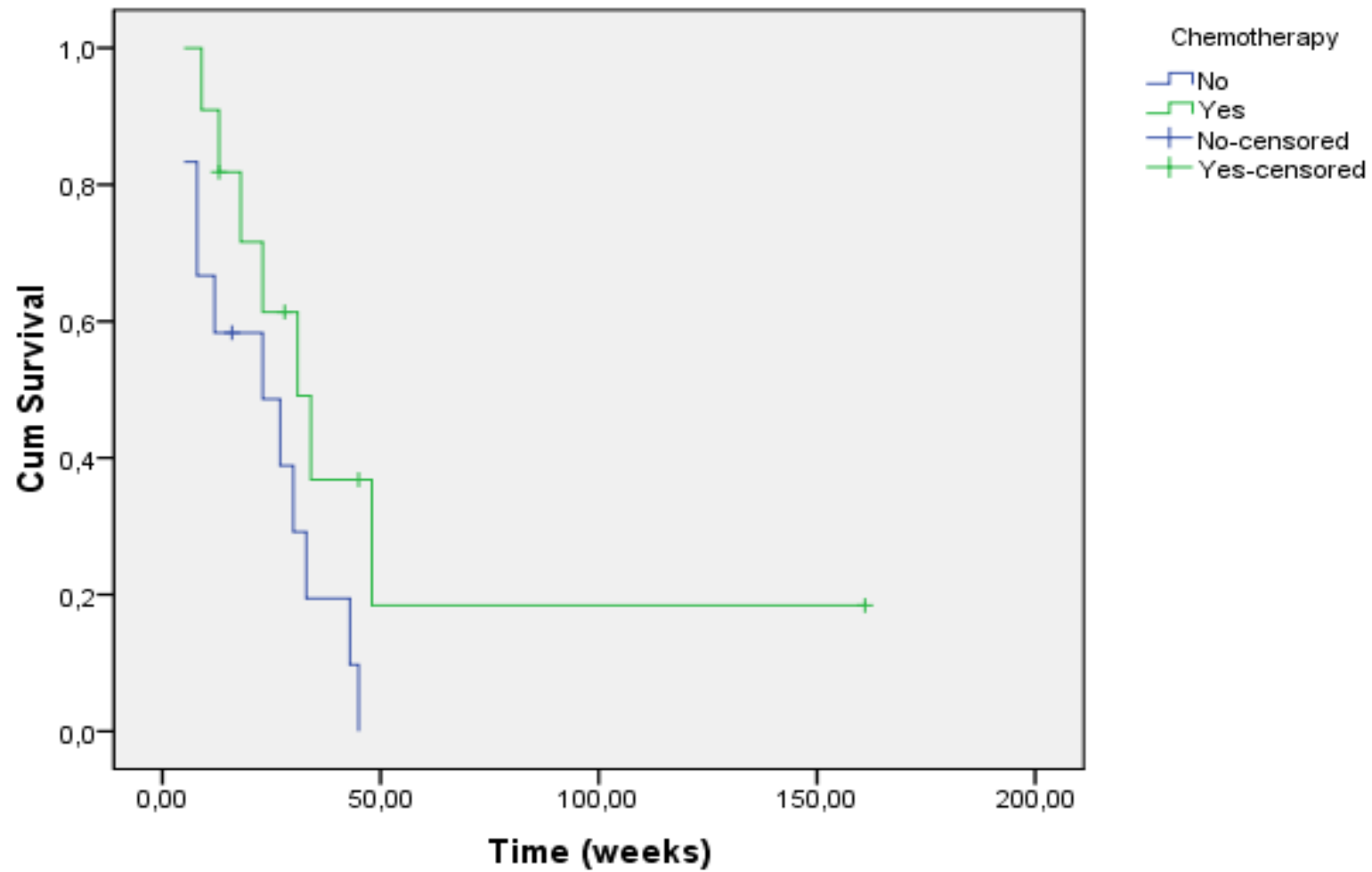
	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of Cumulative Events	N of Remaining Cases
1	1,500	Deces	,900		1	9
2	1,500	Cenzurat	.	.	1	8
3	2,000	Deces	,788		2	7
4	2,000	Cenzurat	.	.	2	6
5	2,500	Deces	,656		3	5
6	3,000	Cenzurat	.	.	3	4
7	3,000	Cenzurat	.	.	3	3
8	3,500	Deces	,438		4	2
9	3,500	Cenzurat	.	.	4	1
10	5,000	Cenzurat	.	.	4	0

Time	Suprav	Decese	Proportie decese	Proportie suprav	Suprav cumul
1,5	10	1 deces 1 cenzurat	$1/10=0,100$	0,900	0,900
2	8	1 deces 1 cenzurat	$1/8=0,125$	0,875	0,787
2,5	6	1 deces	$1/6=0,166$	0,833	0,655
3	5	2 cenzurat			
3,5	3	1 deces 1 cenzurat	$1/3=0,333$	0,666	0,436

Survival Function



Survival Functions



Log-rank: $p=0,065$

Cel mai bun tip de studiu in functie de tipul intrebarii

Nivel	Tratament	Prognostic	Diagnostic	Etiologie
I	<i>Analiza sistemática a ...</i>	<i>Analiza sistemática a ...</i>	<i>Analiza sistemática a ...</i>	<i>Analiza sistemática a ...</i>
II	RCT	Cohorta (Inception)	Transversal	Cohorta
III				Caz-martor