

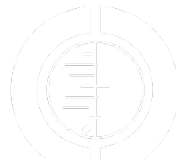
# 무작위 임상연구 평가 (RoB 2.0)

코크란연합한국지부 김현정



# 근거의 수준이란 무엇인가?

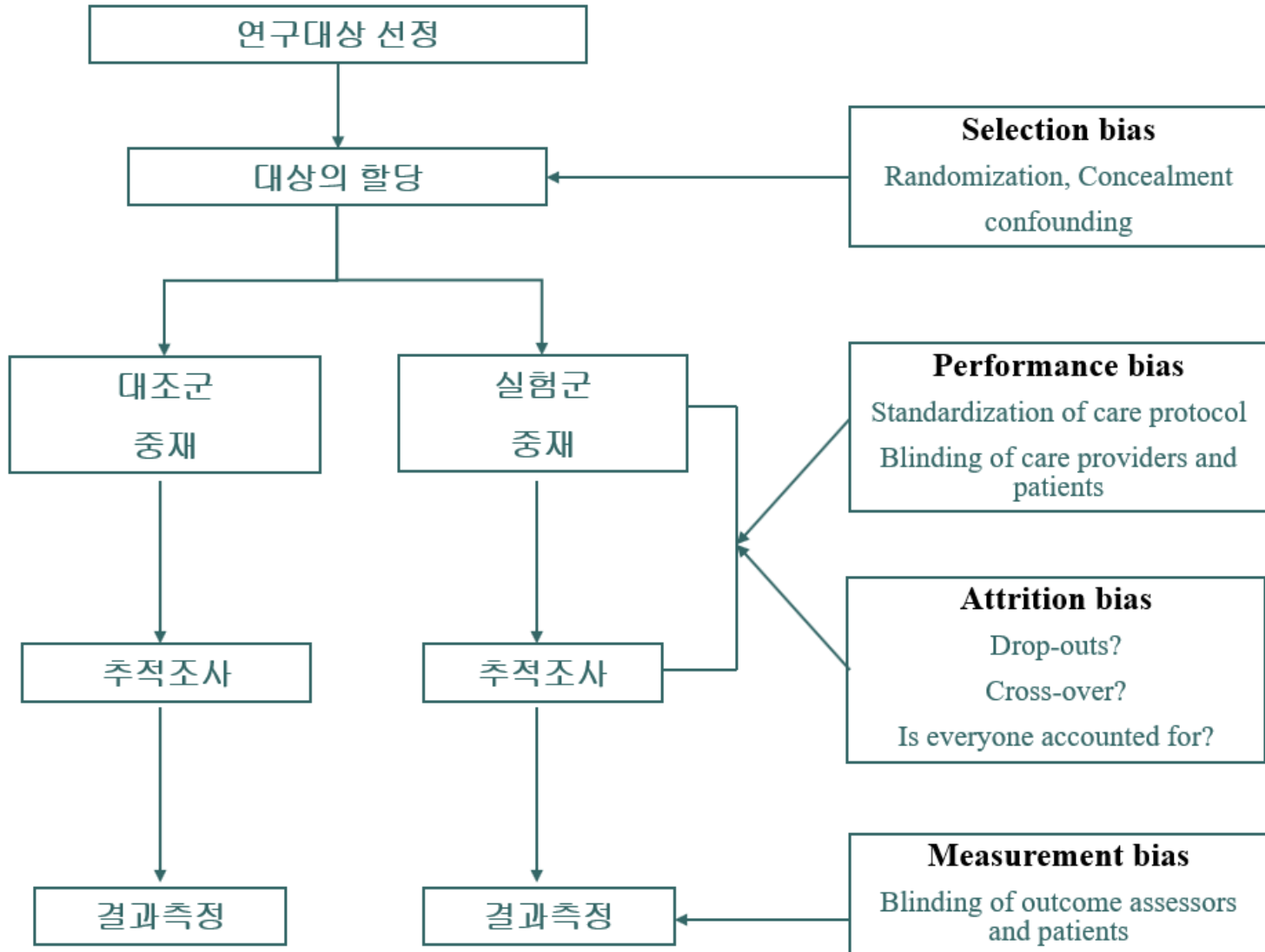
- 특정 주제가 효과가 있을 것이라는 것에 대한 우리의 신뢰에 대한 판단을 어떻게 할 것인가?
- 특정 근거에 대한 확실성(The certainty in the evidence)은 관련성이 있거나 혹은 원인결과관계라는 것에 대한 신뢰성에 대한 판단
- 기존에 연구결과 추정치에 대한 신뢰성 또는 근거의 질(quality)과 같음



# 근거수준의 결정요소 : 첫번째 : 연구설계



# 근거수준의 결정요소 : 연구설계 + 연구설계에 따른 과정 중 발생가능한 다양한 비뚤림위험과 해석의 문제

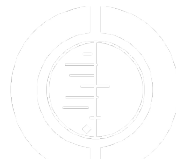


# 문헌평가방법 :

- 연구설계에 따라 문헌평가방법을 적용
  - 무작위대조군 연구 : Cochrane Risk of Bias 2.0(무작위 방법, 배정은폐, 맹검적용, 불완전한 보고 ...)
  - 비무작위 대조군 연구 : The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool(7개 도메인), The Newcastle–Ottawa Scale(선택,비교,결과)
  - 진단방법 : QUADAS 2.0
  - 예후 : The Quality In Prognosis Studies tool(QUIPS)
  - 단면연구 : Appraisal tool for Cross–Sectional studies (AXIS)
- 적절한 도구를 선택

# Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0)

1. Randomized parallel group trials.
  2. Cluster-randomized trials (including those in which multiple body parts are randomized to the same intervention)
  3. Randomized cross-over trials and other matched designs
- 구분한 도구 제시

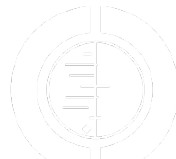


# Randomized parallel group trials 평가 영역

- 무작위 배정 과정으로부터 발생하는 비뚤림위험
- 원래 의도된 중재로부터의 변화로 인한 비뚤림위험
- 결측된 결과데이터로 인한 비뚤림위험
- 결과측정과 관련된 비뚤림위험
- 보고된 결과의 선택과 관련된 비뚤림위험

## 각 평가영역 내 Signalling questions으로 구성

- (1) Yes
  - (2) Probably yes
  - (3) Probably no
  - (4) No
  - (5) No information
- “Not applicable” 선택적으로 가능



# Specifying the nature of the target comparison (effect of interest)

- 연구시작에서의 중재의 할당으로 인한 효과를 평가하는 연구(to assess the effect of *assignment to intervention* )
- 연구계획서에 구체적으로 제시한 중재의 시작과 지속의 효과를 평가하는 연구(to assess the effect of *starting and adhering to intervention* )



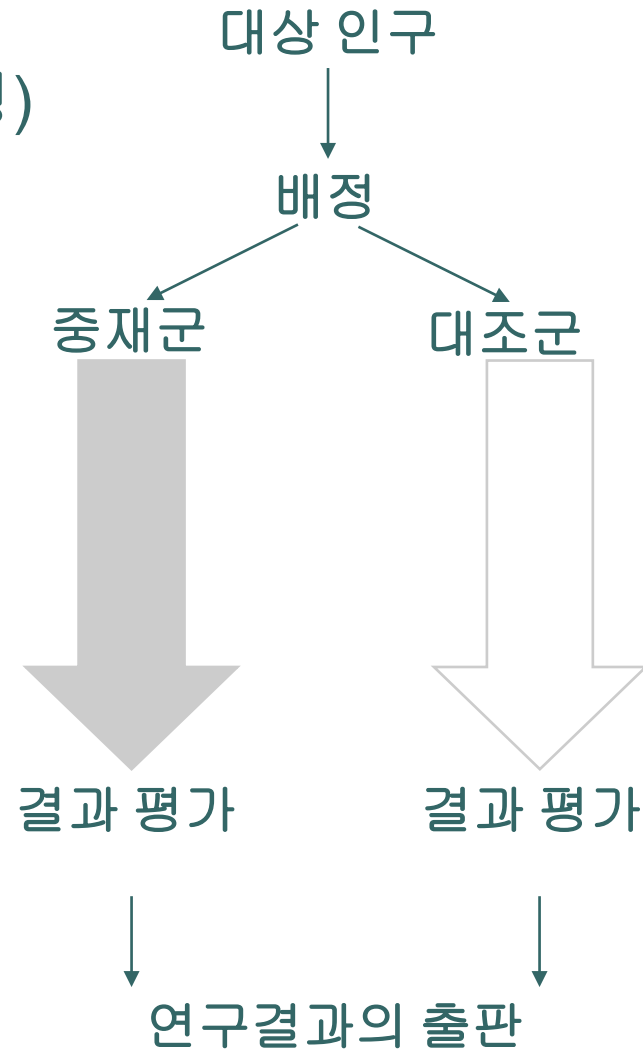
# 예제논문

- Beneficial effect of nasal saline irrigation in children with allergic rhinitis and asthma: A randomized clinical trial, Asian Pac J Allergy Immunol DOI 10.12932/AP-070918-0403)
- 주요 연구내용 요약 : 알레르기 비염과 천식을 가지고 있는 소아의 생리식염수 세척의 효과에 대한 무작위 배정연구이다. 총 20명의 환자가 포함되었으며 환자의 나이는 6~18세이고 비강세척그룹 10명과 비강세척을 하지 않는 그룹 10명으로 구분되어 12주치료이후 결과를 확인한 연구이다. 연구결과 저자는 비강세척그룹에서 기저상태보다  $PC_{20}$  (20% decrease in FEV1) 유의한 상승이 있었음을 보고하고 있으며, Asthma Control Test (ACT) 결과의 증가를 보고하여 결론적으로 알레르기 비염환자의 비강세척의 이득이 있음을 보고하였다.



# 무작위 배정 과정으로부터 발생하는 비뚤림위험

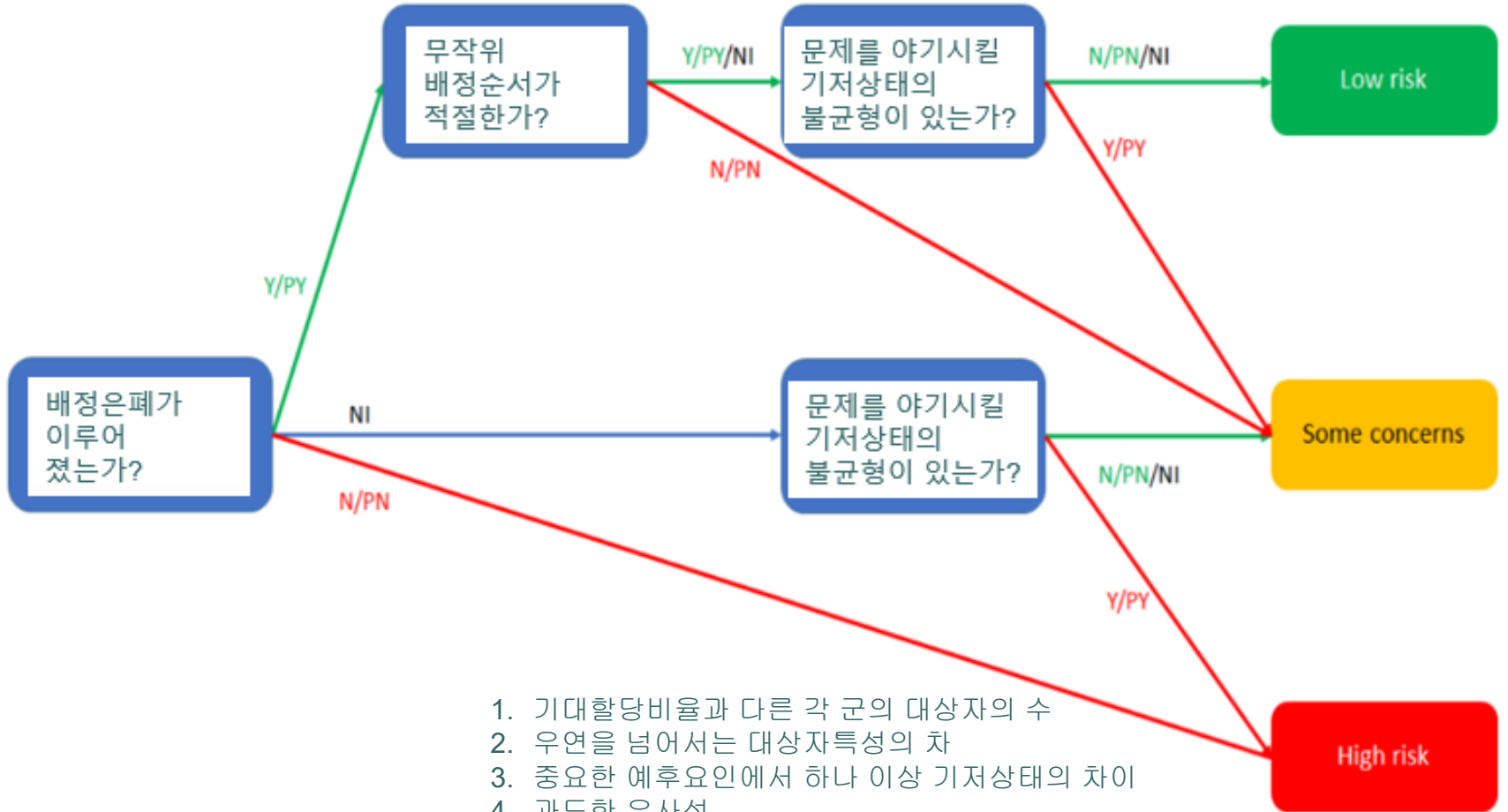
1. 무작위배정순서 생성
2. 배정은폐
3. 초기대상군의 균형(비교가능성)



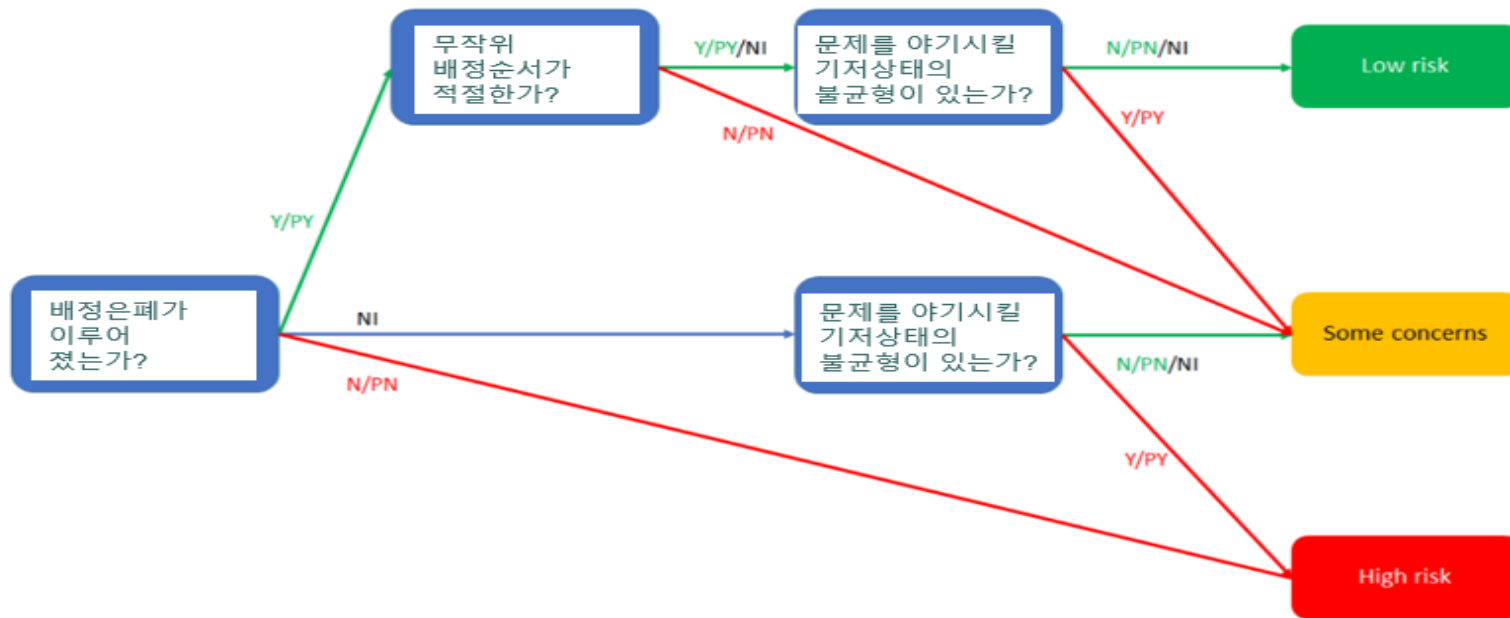
# 목적 : baseline imbalance

- 의도된 할당비율에 따른 대상군 수의 차이
- 통상적이지 않은 각 군간 대상자의 차이
  - 우연이 발생할 수 있는 것보다 더 높은 양군의 특성의 통계적으로 유의한 차이(일반적으로 20개 중 하나에서는 통계적으로 유의한 차이가 남:우연)
  - 중요한 예후요인에 대한 차이
  - 하나 이상의 중요한 특성에 대한 부재의 발생
  - 단 대상연구에서 환자수가 작은 경우 비뚤림이 아닌 우연에 의한 baseline imbalance가 나타날 수 있음. baseline imbalance가 있는 경우 효과의 추정치가 과장하는 경향이 있다면 이 경우 비뚤림에 의한 것으로 평가
  - 단 통상적이지 않은 과도한 군간 유사성 : 데이터조작의 가능성 있음

# 무작위 과정에서 발생할 수 있는 비돌림위험 평가를 위한 알고리즘

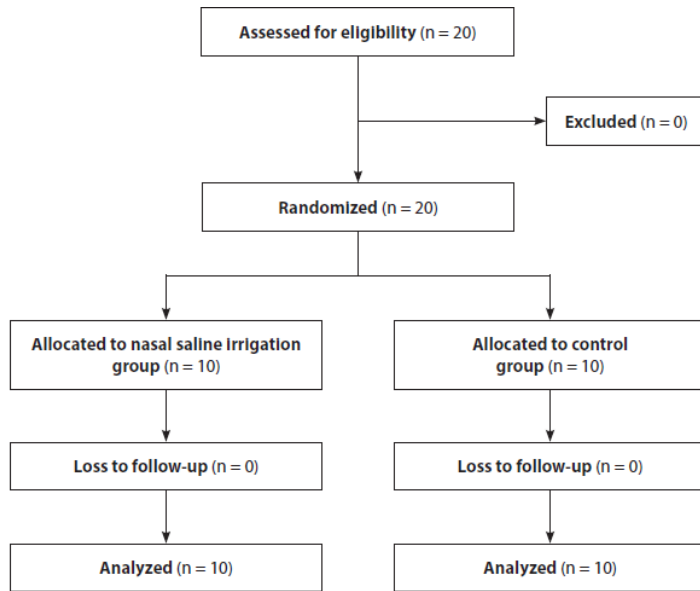


# 무작위방법, 배정은폐



- Block randomization was performed with a block size of 2. The subjects were randomly assigned to the irrigation group or the control group within a block. The irrigation group was instructed to rinse their nasal cavities using a disposable syringe with 60-150 mL of isotonic saline twice per day on a daily basis during 12 weeks.<sup>14</sup> We instructed the study participants to use commercial sterile isotonic saline and disposable syringe to keep a good hygiene. All patients and their caretakers were educated by an experienced nurse using a video clip.<sup>15</sup> All patients continued step 2 treatment according to the Global Initiative for Asthma guidelines<sup>1</sup> and levocetirizine 5 mg

# 기저상태에서의 불균형



... to severe intermittent, and moderate to severe persistent AR. There were no differences in baseline characteristics such as age, total IgE, proportion of eosinophils, sensitization rates, pulmonary function tests,  $PC_{20}$ ,  $FE_{NO}$ , AR severity, ACT, and QQOL-ARK between the intervention group and control group (Table 1). In addition, no differences were found in the use of

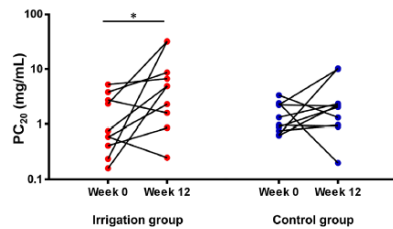
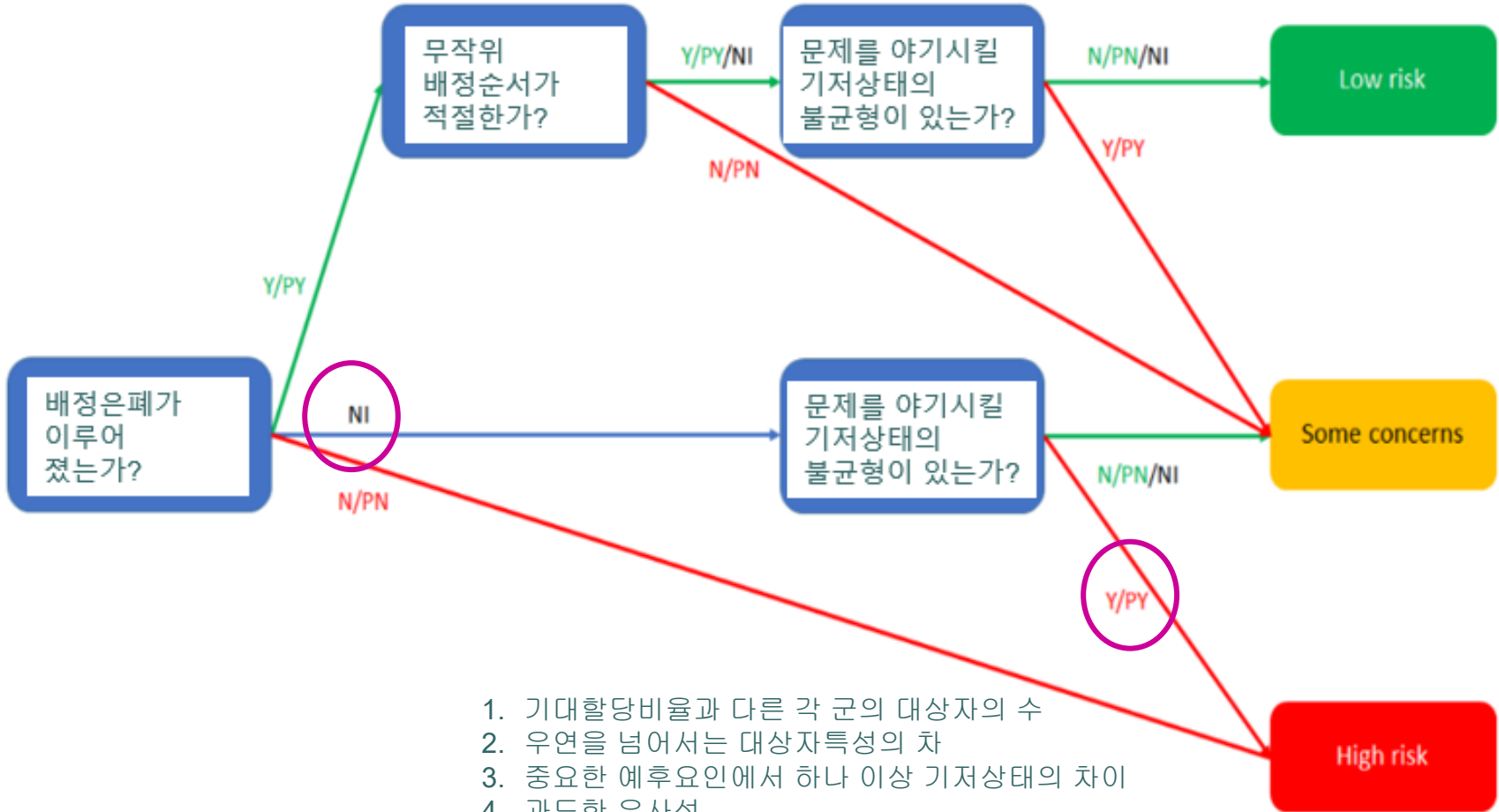


Figure 2. Change in provocative concentration of methacholine causing a 20% decrease in forced expiratory volume in 1 second ( $PC_{20}$ ) between week 0 and week 12. The  $PC_{20}$  at week 12 was higher than baseline measurements in the irrigation group ( $P = 0.017$ ), while no difference was observed in  $PC_{20}$  in the control group ( $P = 0.333$ ). \* $P < 0.05$

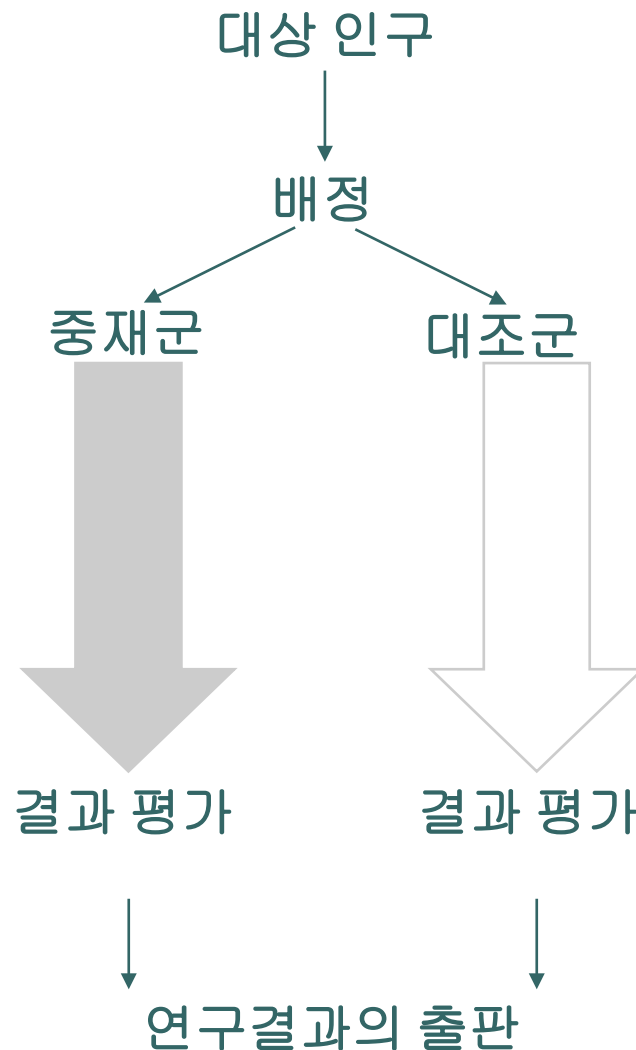
	Irrigation group (n = 10)	Control group (n = 10)	P value
Age (yr)*	8.7 (7.9-10.7)	9.7 (7.3-11.5)	0.739
Male (no, %)	8 (80)	8 (80)	1.000
Total IgE (kU/L)*	293.0 (130.8-605.0)	632.0 (171.0-1165.0)	0.356
Nasal eosinophils (%)*	3.5 (0.5-11)	1.0 (0-2.0)	0.222
Sensitization rate (no, %)	10 (100)	10 (100)	1.000
House dust mites	7 (70.0)	7 (70.0)	1.000
Tree pollen	4 (40.0)	8 (80.0)	0.170
Grass pollen	4 (40.0)	3 (30.0)	1.000
Weed pollen	3 (30.0)	5 (50.0)	0.650
Animals	4 (40.0)	8 (80.0)	0.170
Molds	3 (30.0)	3 (30.0)	1.000
Spirometry*			
FVC (% predicted value)	98.0 (90.0-103.0)	93.5 (85.0-103.0)	0.436
FEV <sub>1</sub> (% predicted value)	85.0 (79.0-90.0)	84.5 (80.0-91.0)	0.853
FEV <sub>1</sub> /FVC	81.0 (77.0-86.0)	80.5 (78.0-86.0)	0.739
$PC_{20}$ (mg/mL)*	0.68 (0.41-2.72)	1.14 (0.77-2.22)	0.436
$FE_{NO}$ (ppb)*	39.0 (32.0-52.0)	49.5 (32.0-72.0)	0.436
AR severity (no, %)			1.000
Mild persistent	4 (40)	3 (30)	
Moderate-to-severe intermittent	0	1 (10)	
Moderate-to-severe persistent	6 (60)	6 (60)	
ACT score*	18 (17.3-21.0)	18 (17.0-22.8)	0.604
QQOL-ARK score*	15 (10.0-25.8)	16 (10.0-18.3)	0.971
Asthma controller (no, %)	8 (80.0)	8 (80.0)	1.000
LTRA	7 (70.0)	7 (70.0)	1.000
Inhaled corticosteroids	3 (30.0)	3 (30.0)	1.000

# 무작위 과정에서 발생할 수 있는 비돌림위험 평가를 위한 알고리즘



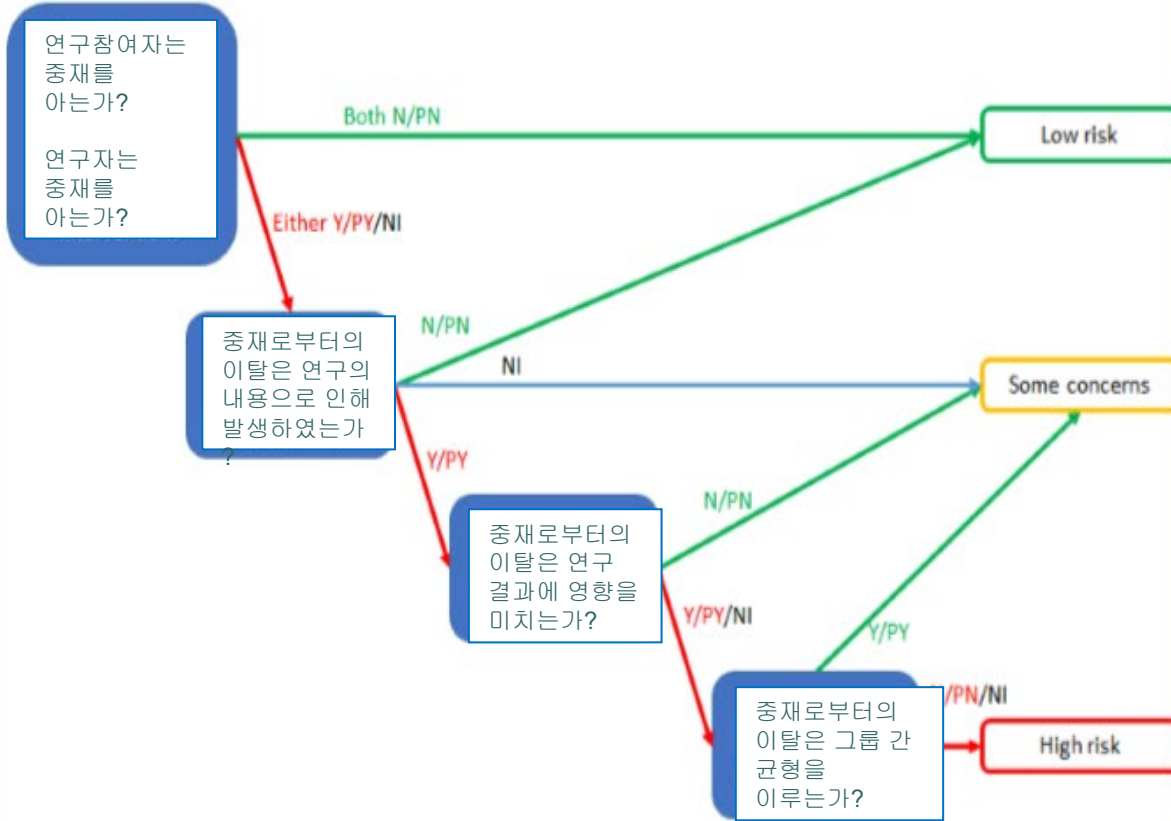
# Bias due to deviations from intended interventions 원래 의도된 중재로부터의 변화로 인한 비뚤림위험

1. 배정된 대로 분석(ITT)
2. 참여자, 연구자 맹검

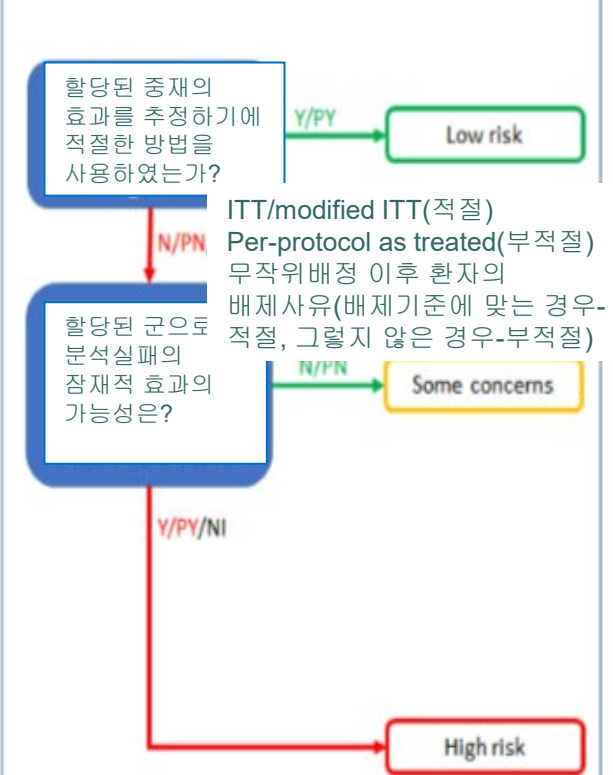


# 원래 의도된 중재로부터의 이탈로 인한 비돌림위험 대한 알고리즘 (effect of assignment to intervention)

## Part 1: Questions 2.1 to 2.5

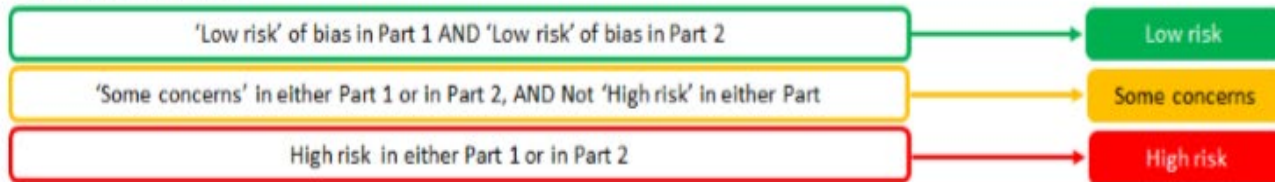


## Part 2: Questions 2.6 & 2.7

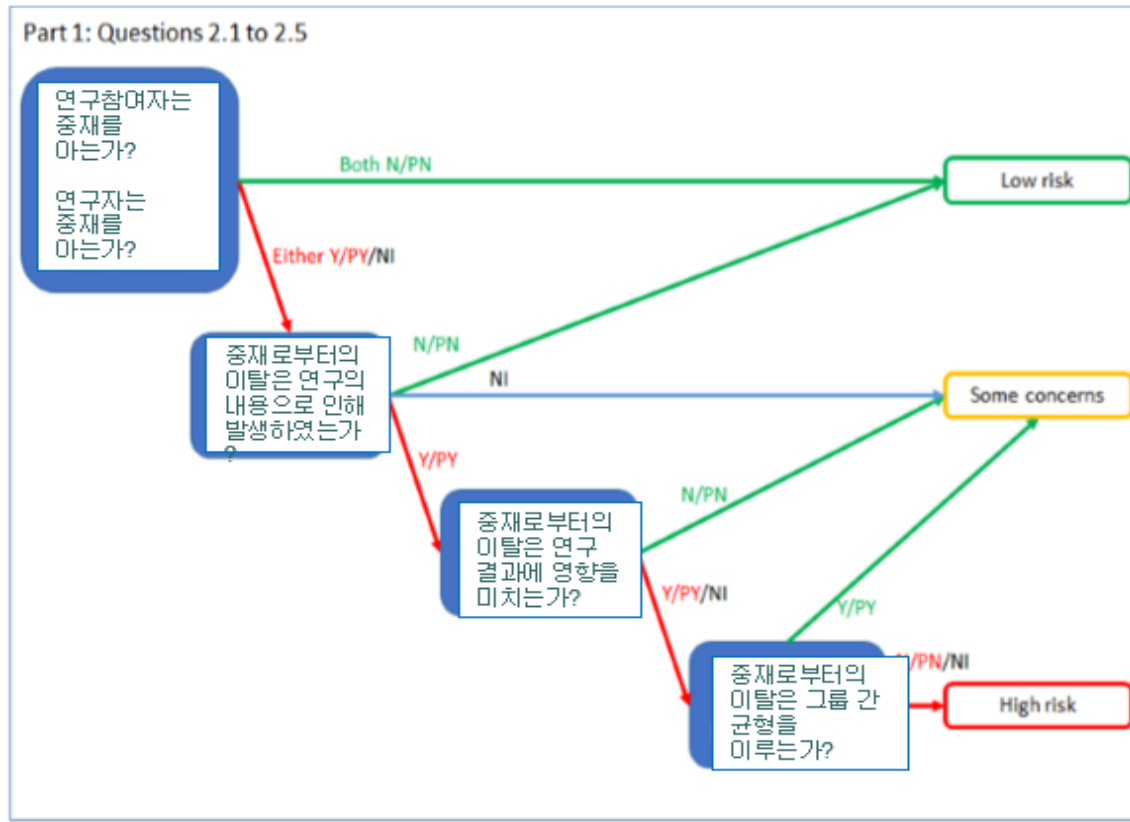


ITT/modified ITT(적절)  
Per-protocol as treated(부적절)  
무작위배정 이후 환자의  
배제사유(배제기준에 맞는 경우-  
적절, 그렇지 않은 경우-부적절)

### Criteria for the domain



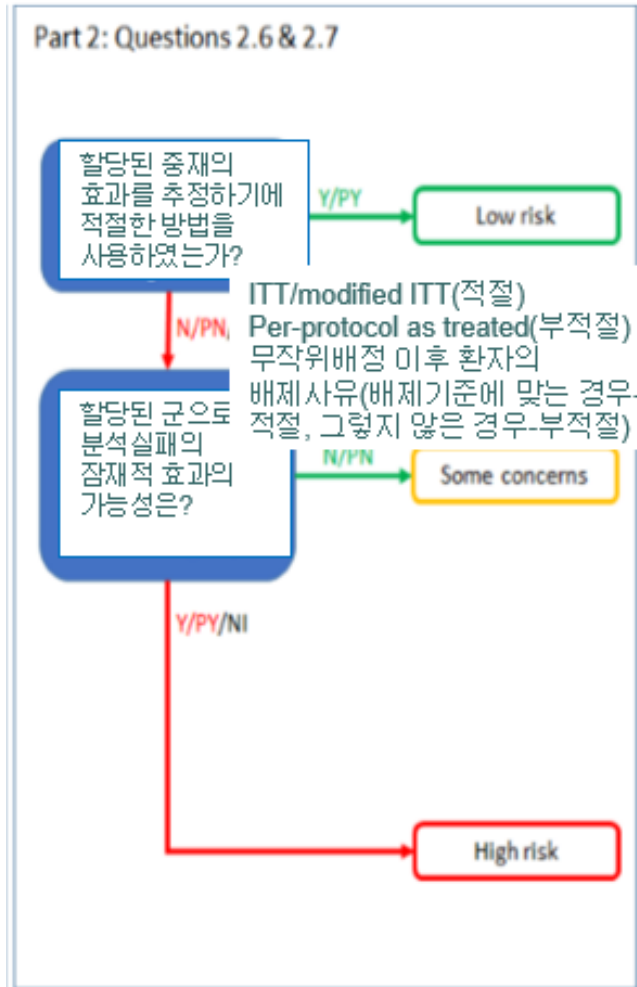
# PART 1



The irrigation group was instructed to rinse their nasal cavities using a disposable syringe with 60-150 mL of isotonic saline twice per day on a daily basis during 12 weeks.

Of the 20 patients who met the eligibility criteria, 10 each (8 boys and 2 girls per group) were randomly assigned to the irrigation and control groups (Figure 1). All subjects completed this study without withdrawal due to poor compliance or serious adverse events.

# PART 2



We included data from all the patients who had undergone randomization in the analyses of the primary and secondary outcomes, according to the intention-to-treat principle. Baseline characteristics were summarized as means and stan-

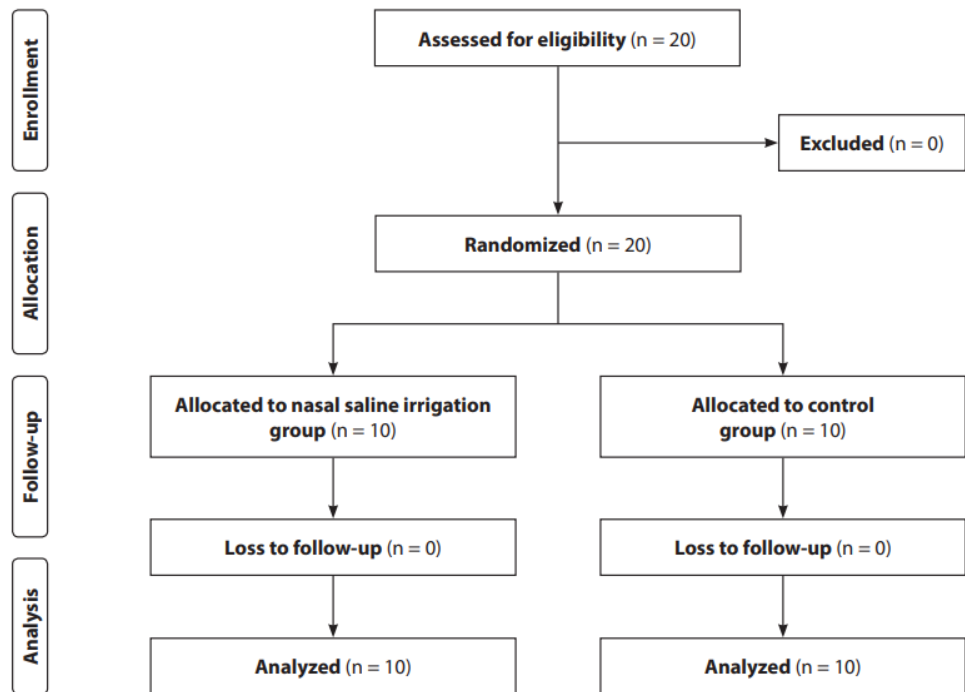
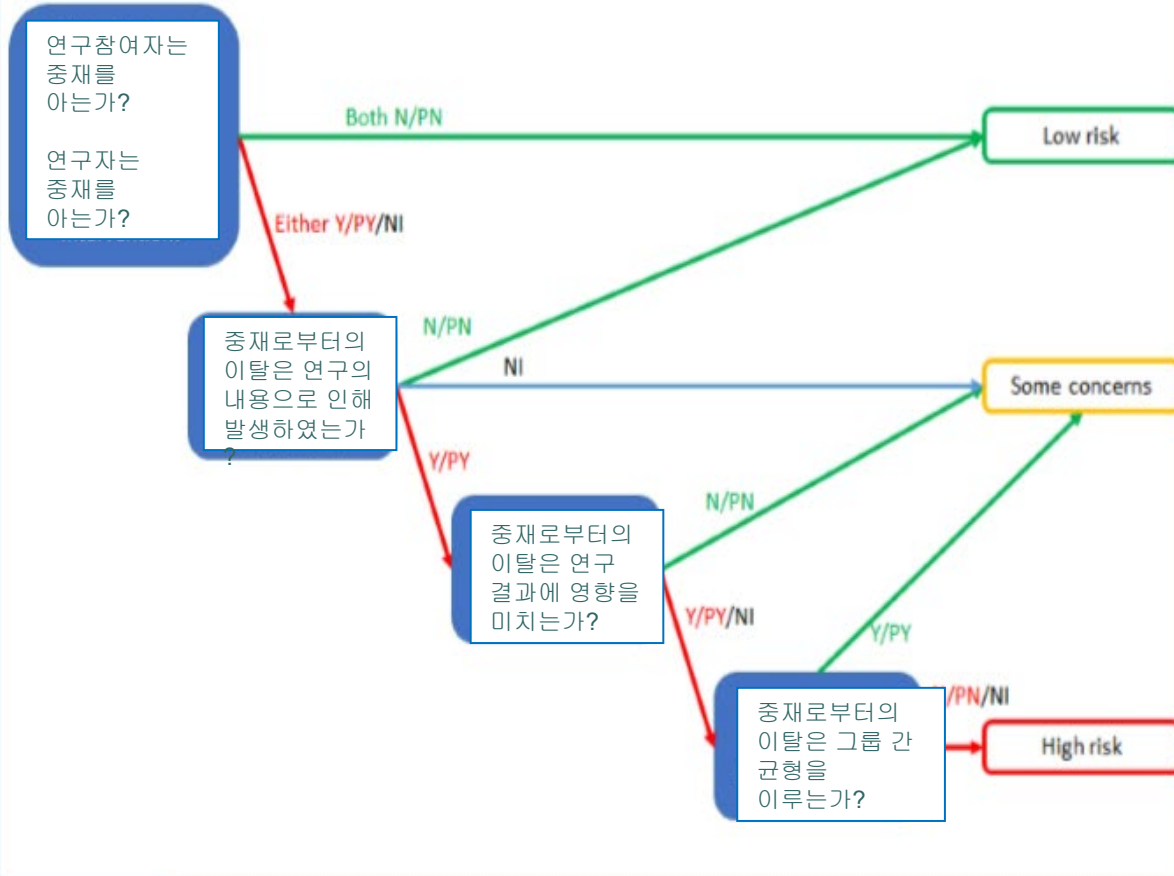


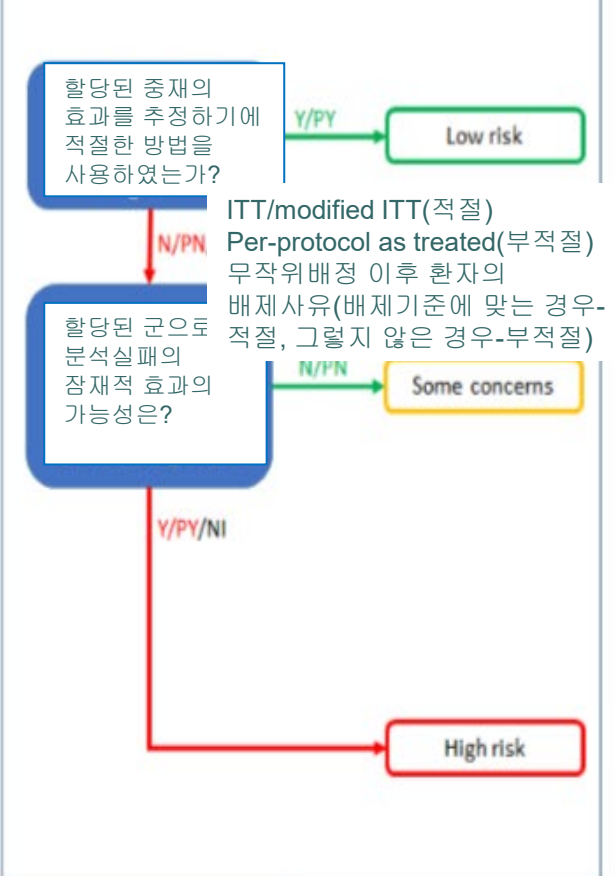
Figure 1. Flowchart of the study population.

# 원래 의도된 중재로부터의 이탈로 인한 비돌림위험 대한 알고리즘 (*effect of assianment to intervention*)

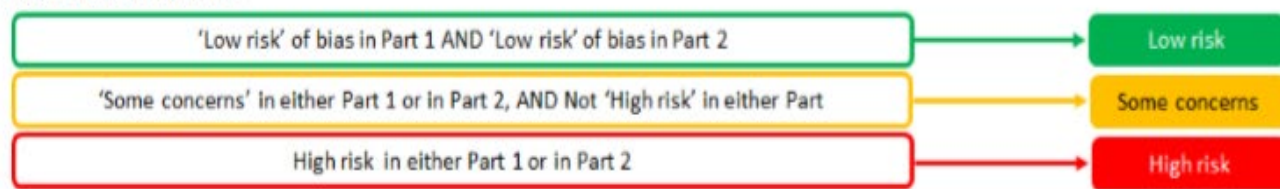
## Part 1: Questions 2.1 to 2.5



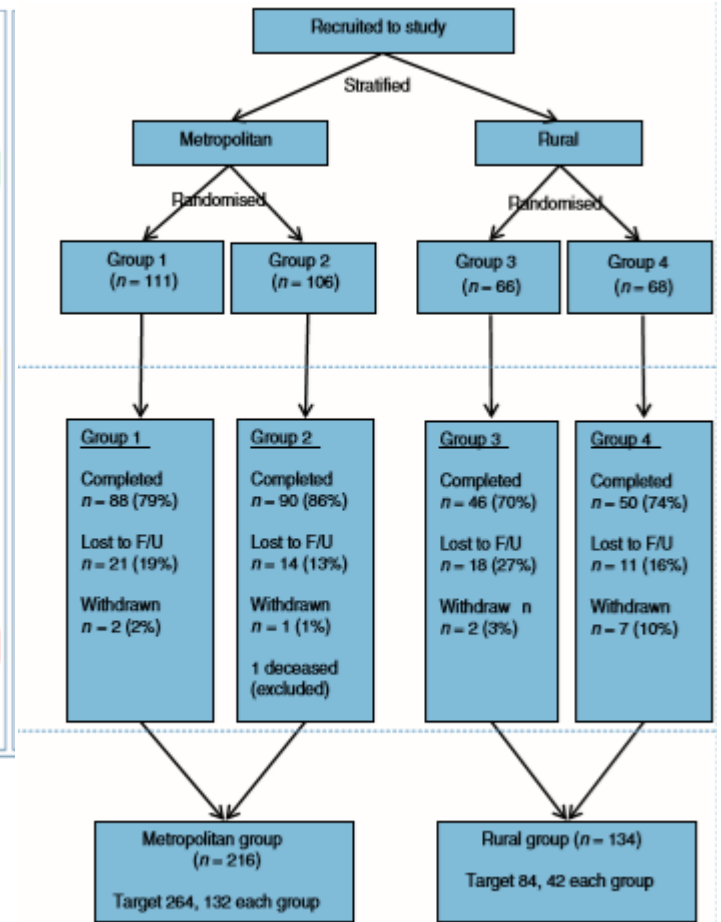
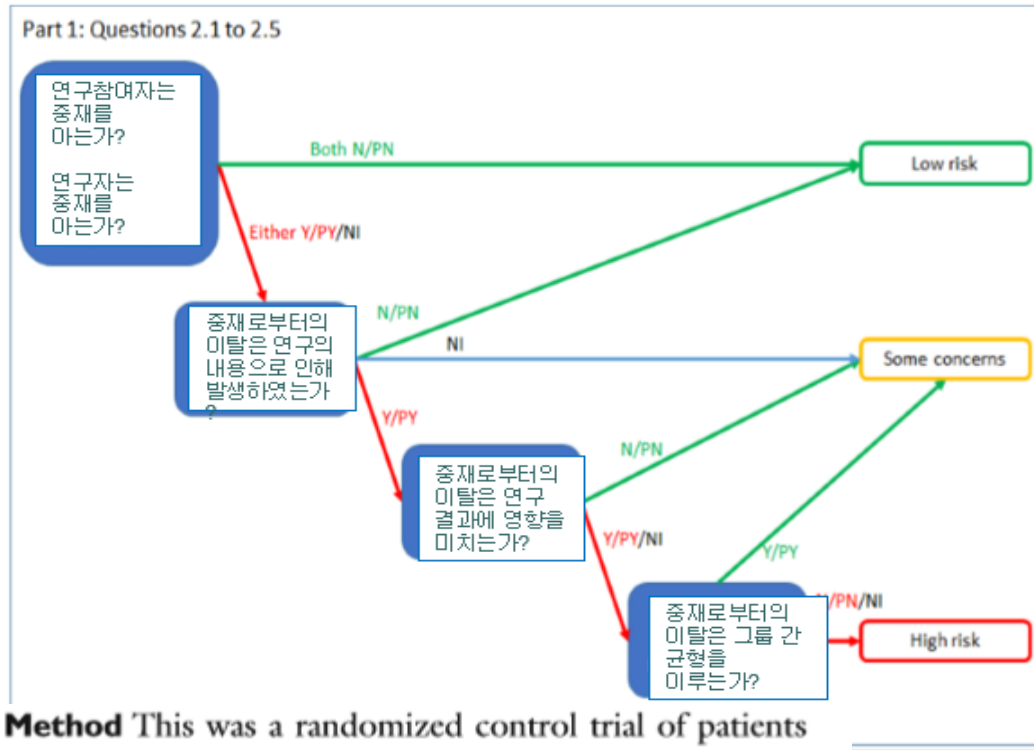
## Part 2: Questions 2.6 & 2.7



### Criteria for the domain



# PART 1:이탈율과 사유



**Method** This was a randomized control trial of patients with FI, stratified into two groups (metropolitan and rural) and then randomized into two subgroups (groups 1 and 2 within metropolitan, groups 3 and 4 within rural) with varying face-to-face and telephone biofeedback components. All patients received standardized counselling and education, dietary modification and the use of anti-diarrhoeal medications. Group 1 received four monthly face-to-face biofeedback treatments, groups 2 and 3 received one face-to-face biofeedback followed by telephone biofeedback and group 4 received a one-off face-to-face biofeedback treatment.

그룹	1	2	3	4
치료이탈율	21%	14%	30%	26%

# PART 2 : 배제사유와 적절한 분석

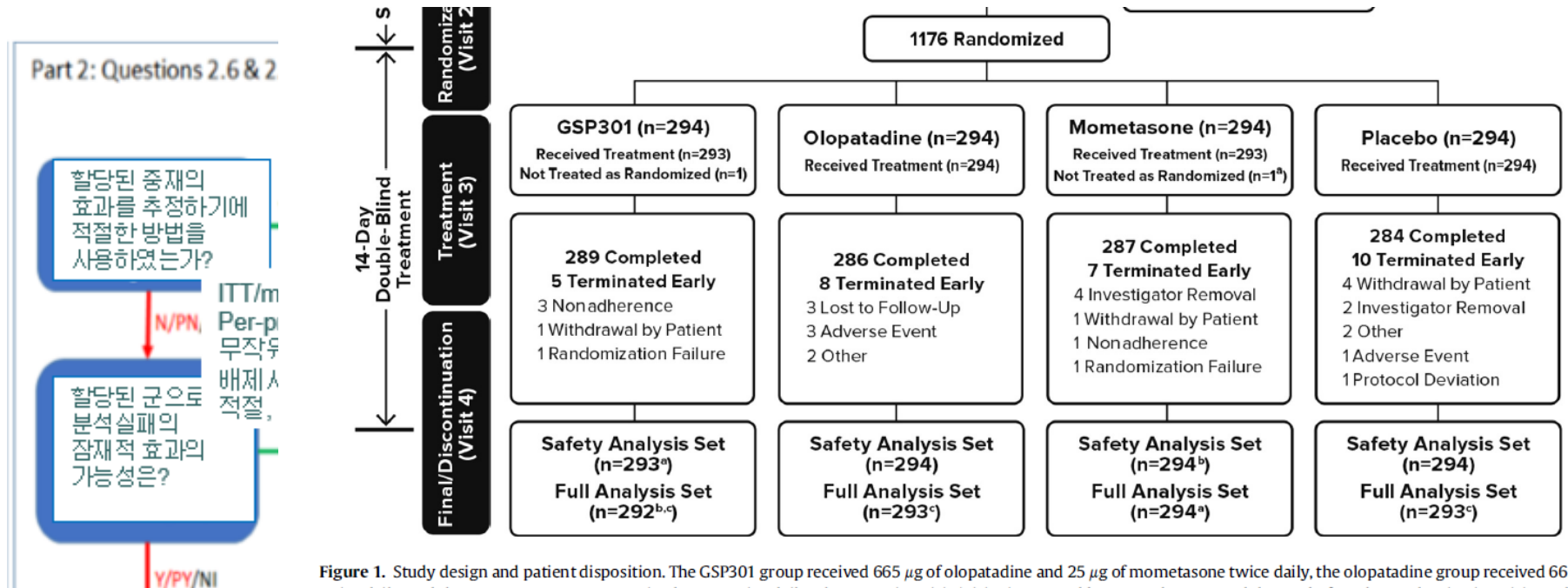


Figure 1. Study design and patient disposition. The GSP301 group received 665 µg of olopatadine and 25 µg of mometasone twice daily, the olopatadine group received 665 µg

**A** One patient who was randomized to receive mometasone unintentionally received GSP301 (wrong drug was administered) and continued to receive GSP301 for the remainder of the 14-day treatment period. This patient was analyzed as randomized for efficacy (ie, included in the mometasone treatment group for the full analysis set) and as treated for safety (ie, included in the GSP301 treatment group for the safety analysis set).

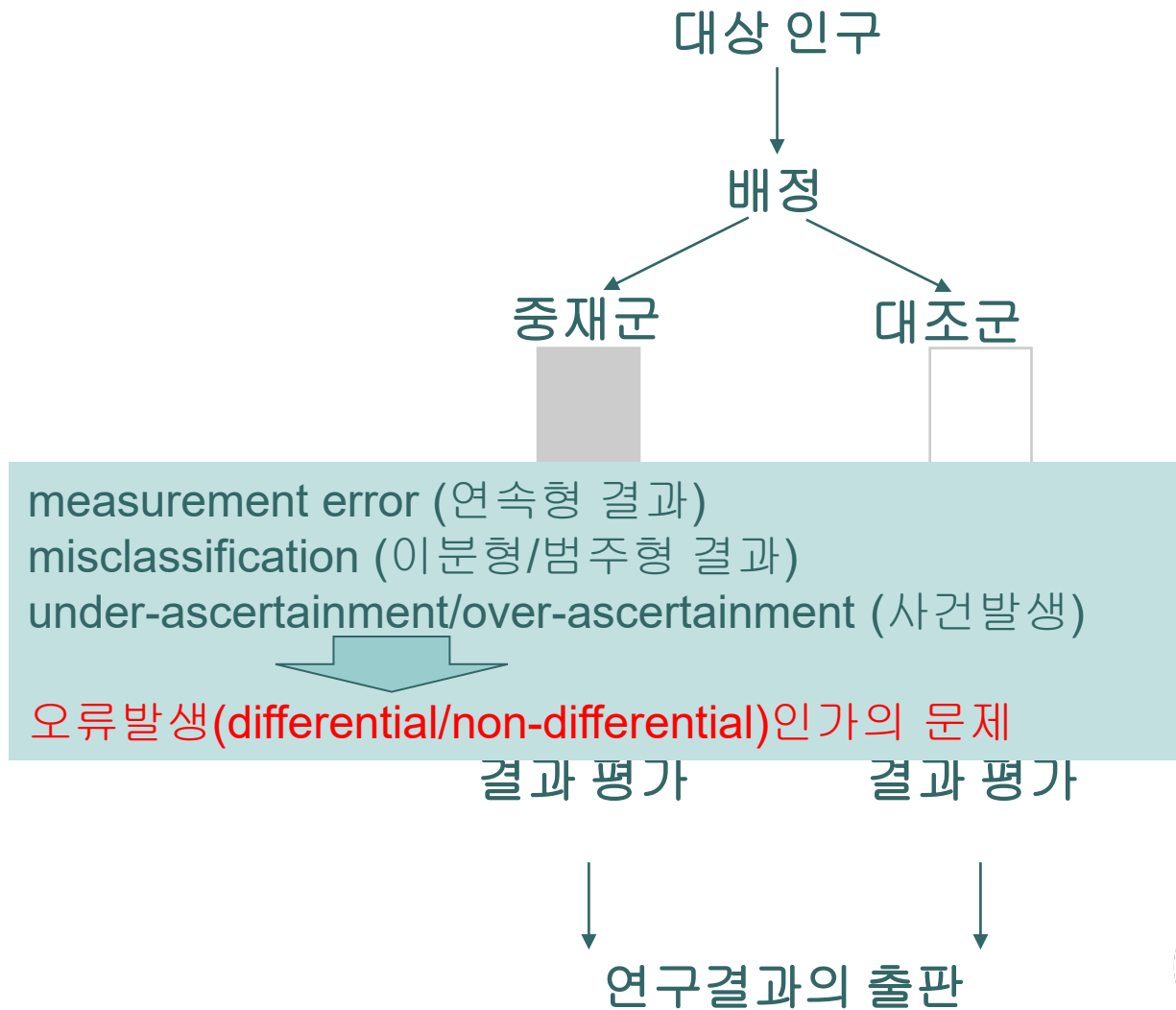
**B** Excluded 1 patient who did not receive treatment.

**C** Excluded 1 patient who repeated participation at a different site.

# Bias in measurement of the outcome

## 결과자료 측정과 관련된 비뚤림위험

### 결과의 종류에 따라 다름



# Bias in measurement of the outcome

- Differential measurement errors
  - 중재군에 따라 체계적인 차이가 있는 경우 발생
  - 결과측정의 맹검이 적용되는 경우 감소시킬 수 있음
  - 만약 새로운 약이 두통을 발생시킨다면, 새로운 약을 먹는 군은 두통으로 인해 MRI검사를 더 많이 하게 된다면 뇌종양발견의 위험이 증가함(diagnostic detection bias)
- Non-differential measurement errors
  - 중재군의 할당과 관련 없이 발생
  - 일반적으로 연속형결과의 경우 효과를 희석시키는 방향으로 이분형/범주형 결과의 경우 효과 없음으로 부터 멀어지는 방향으로 결과에 영향을 미치나 무작위 대조군 연구에서 거의 발생하지 않음

# 결과에 대한 정의

- Participant-reported outcomes (PRO)
  - 정의 : 환자가 보고하는 결과로 임상가 혹은 다른 사람에 의해 환자의 반응에 대한 해석이 필요하지 않은 결과
  - 예 : 삶의 질, 통증, 오심 등
  - 결과평가자 : 인터뷰를 진행하는 사람은 고려하지 않으나 환자가 맹검되지 않는 경우 비뚤릴 가능성 있으며 **환자가 결과평가자:환자의 맹검이 필요**
- Observer-reported outcomes not involving judgement
  - 정의 : 임상가 혹은 다른 사람에 의해 보고된 결과이나 보고자의 견해가 포함되지 않음
  - 예 : 사망, 반복된 결과측정을 하지 않는 자동화된 결과
  - 결과평가자는 관측자이며 중재군의 배정에 대한 정보가 있어도 영향을 미치지 않음(**맹검불필요**)

# 결과의 정의

- Observer-reported outcomes involving some judgment
  - 정의 : 임상가 혹은 기타 다른 사람에 의해 보고되는 결과이나 보고자의 의견이 반영됨
  - 예 : 엑스레이 판독, 심근경색 등 임상적 사건 발생
  - 결과판단자 : 중재군에 대한 정보를 알고 있는 경우 비뚤릴가능성 있음(결과판독자의 맹검필요)
- Intervention provider decision outcomes
  - 정의 : 중재를 제공한 대상자의 판단에 의한 결과
  - 예 : 입원, 치료 중단, 다른 의료기관/병실로 이동, 퇴원, 인공호흡기 제거, 재왕절제 결정 등
  - 결과 판단자 : 연구자가 대상이 되며 연구결과에 영향을 미침(연구자의 맹검필요)



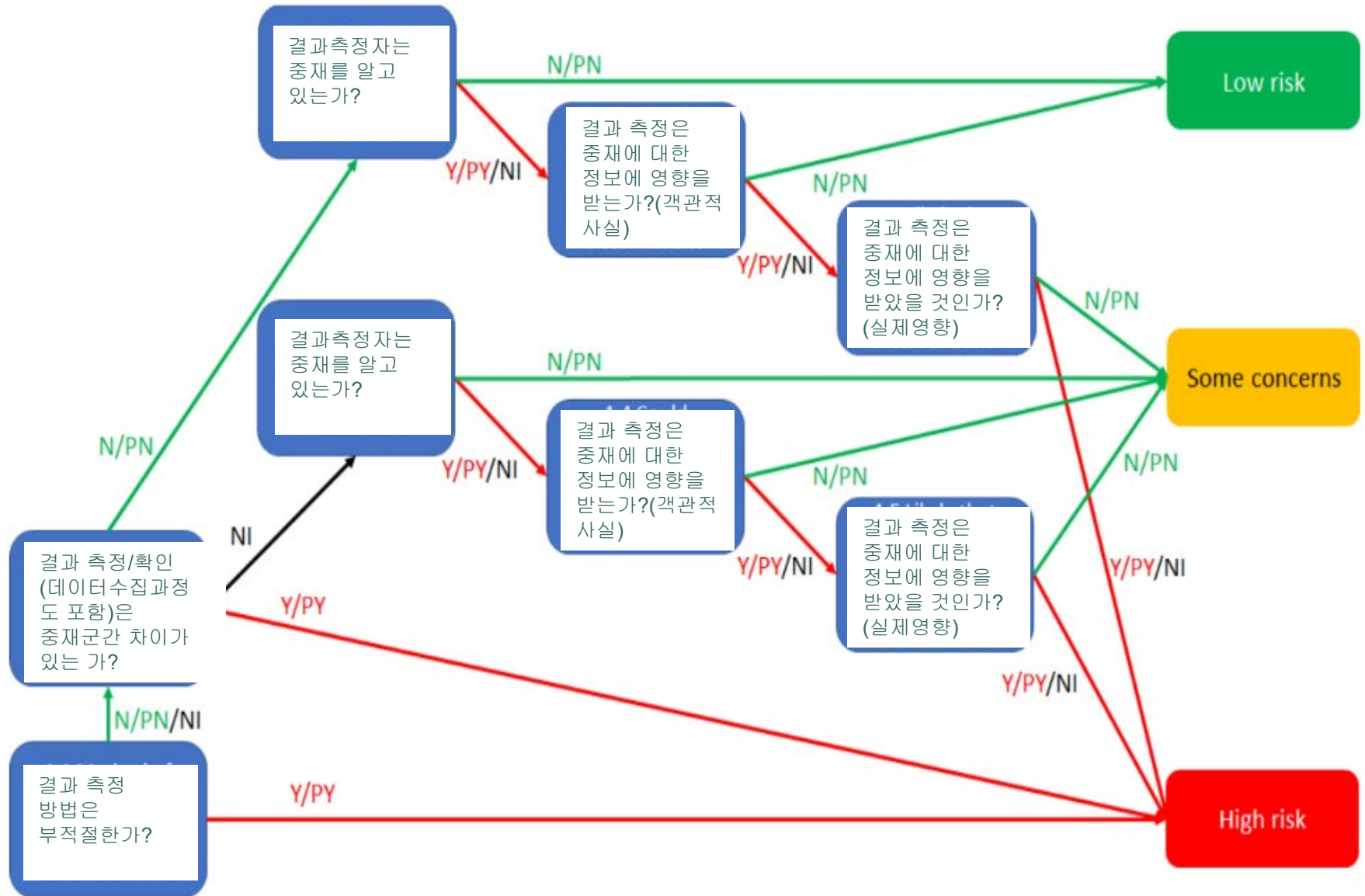
# 결과의 정의

## ■ Composite outcomes

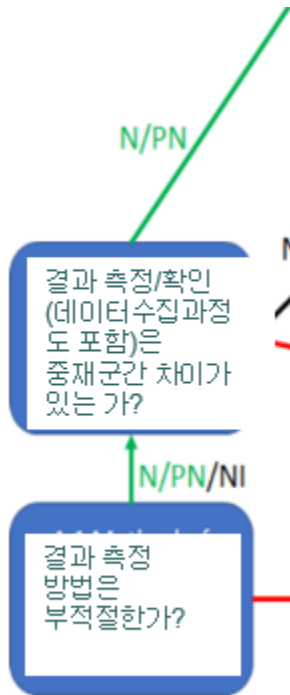
- 정의 : 여러 번(여러종류)의 결과를 혼합하여 하나의 결과로서 정의하는 경우
- 예 : 심혈관계 사건, 부작용
- 결과측정자 : 여러가지 결과변수의 빈도를 측정하며 각 결과변수의 성격에 따라 비뚤림위험이 다름



# 결과자료 측정과 관련된 비뚤림위험 평가 알고리즘



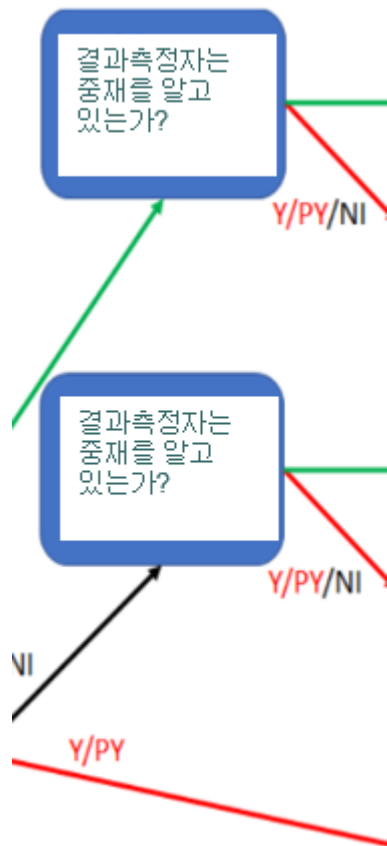
# 결과측정



To ensure participant compliance, patients were followed by the same pediatric allergist (JK) every 4 weeks

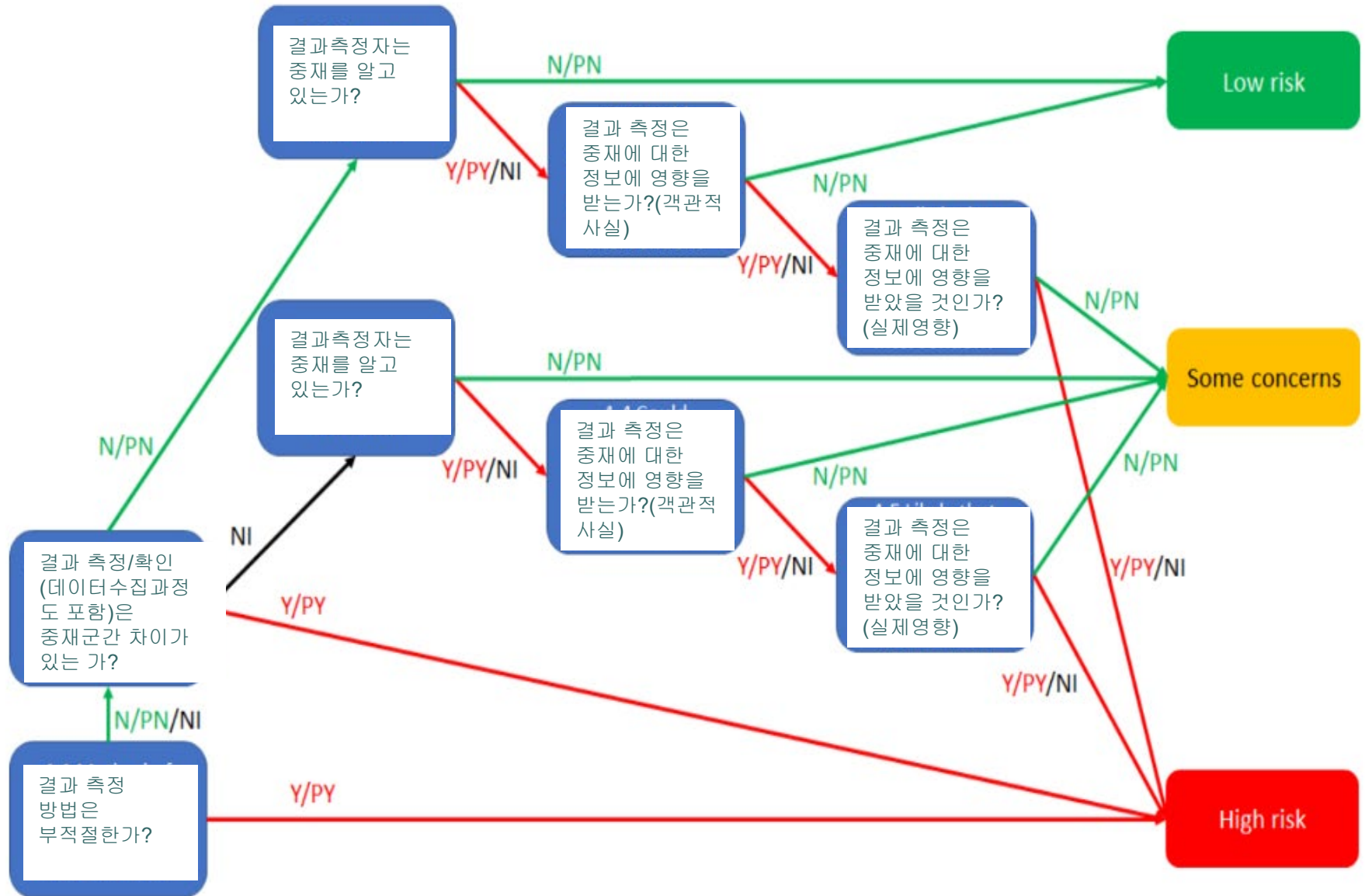
We measured FEV1 at 90 seconds after five breaths of each diluted methacholine aerosol increasing concentrations of methacholine until a 20% decrease in FEV1 was detected. We calculated the PC20 using the guideline formula. The FENO level was measured with an electrochemical analyzer (NIOX MINO, Aerocrine, Solna, Sweden) according to the American Thoracic Society guidelines

# 결과측정의 맹검



“The pulmonary technician was blinded to the group to which the subject belonged”

# 결과자료 측정과 관련된 비뚤림위험 평가 알고리즘



# 결과자료 측정 : 결과지표의 타당성, 측정의 동질성

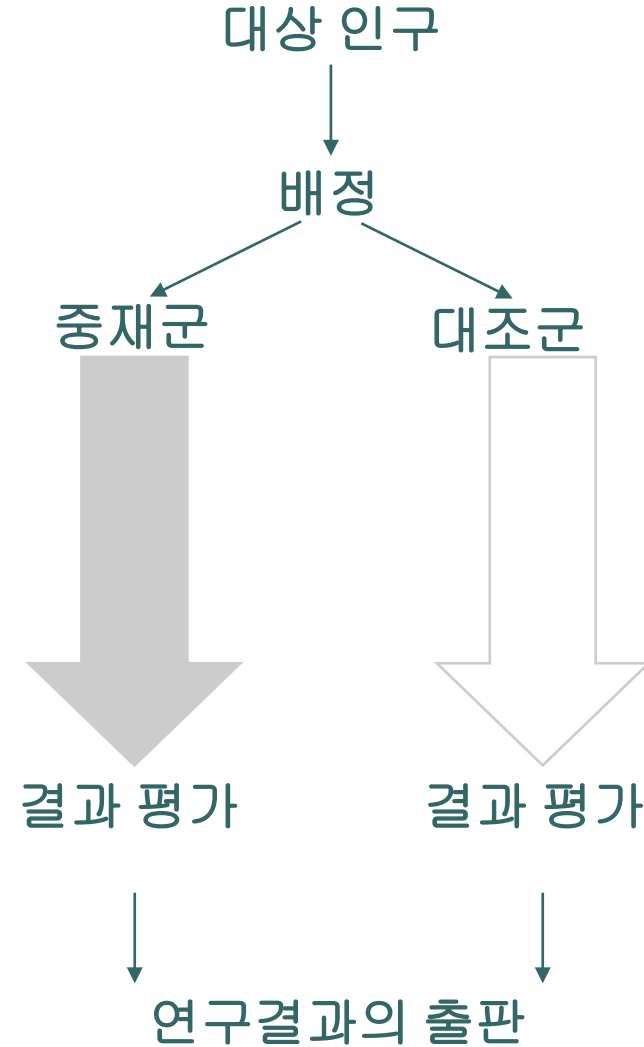
The primary outcome was changes in BHR presented as differences in PC<sub>20</sub> between weeks 0 and 12. The secondary endpoints were changes in ACT and QQOL-ARK scores, eosinophils (%) in nasal secretions, FE<sub>NO</sub> between weeks 0 and 12, and rate of asthma exacerbation events.

the same pediatric allergist (JK) every 4 weeks. A skin prick test (SPT) was performed at enrollment and included common allergens such as house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*), grass pollen (timothy, bermuda, meadow grass), tree pollen (alder, birch, elder, oak, japanese cedar), weed pollen (mugwort, ragweed, short ragweed, hops Japanesees, fat hen), animal (cat, dog), mold (*Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium*, *Penicillium*), and food (wheat, cow's milk, whole egg, soybean, peanut). Histamine was used as a positive control and normal saline was used as a negative control. All extracts were manufactured by Allergopharma (Merck KGaA, Darmstadt, Germany). A positive SPT response was considered when the mean wheal diameter was  $\geq 3$  mm larger than the negative control. In addition, otorhinolaryngologists performed sinonasal endoscopic examination, and sinonasal plain X-rays were obtained to exclude rhinosinusitis, nasal anatomical defects, or paranasal sinus defects.

# 결과측정자는 누구인가? : 주관적 판단의 개입여지 판단

- FEV1 , PC20, fractional exhaled nitric oxide (FENO), AR severity(The severity of AR was classified as mild intermittent, mild persistent, moderate/severe intermittent, and moderate /severe persistent according to the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline)
- asthma control test (ACT)
- questionnaire for quality-of-life specific to AR in Korean children (QQOL-ARK)(The ACT scores assessed daytime and nighttime symptoms and rescue bronchodilator use on a 0–6 scale, and higher scores represent better control. The QQOL–ARK consists of 18 items rated on a 5–point scale, and a high score indicates low quality of life)
- eosinophils (%) in nasal secretions.
- Asthma exacerbations (were defined as worsening of respiratory symptoms requiring systemic corticosteroids, emergency department (ED) visits, or hospitalization)

# 결측된 결과데이터로 인한 비뚤림 위험(Bias due to missing outcome data)



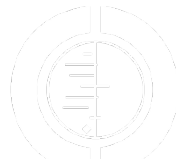
# 결측 된 결과데이터로 인한 비뚤림 위험을 방지하기 위해서..

1. 모든 환자의 결과자료가 측정됨
2. 모든 무작위 배정이 일어난 환자의 데이터가 모두 분석에 포함됨
3. 만약 양측에 결측이 발생했다면..
  - 결측 된 자료(결과지표, 환자의 특성 등 모든 자료)는 양군의 동일한 결측율(%)
  - 유사한 결측사유(중재의 차이에 의한 결측이 아닌 우연한 이유)
    - 부작용, 효과의 불충분 등 결과에 영향이 있는 사유(비뚤림 위험 높음)
    - 철회의 경우도 사유에 따라 비뚤림위험의 차이가 존재
  - 결측이 있는 경우와 결측이 없는 대상자 간의 예후의 변화 차이가 없음(민감도분석) 등을 모두 평가

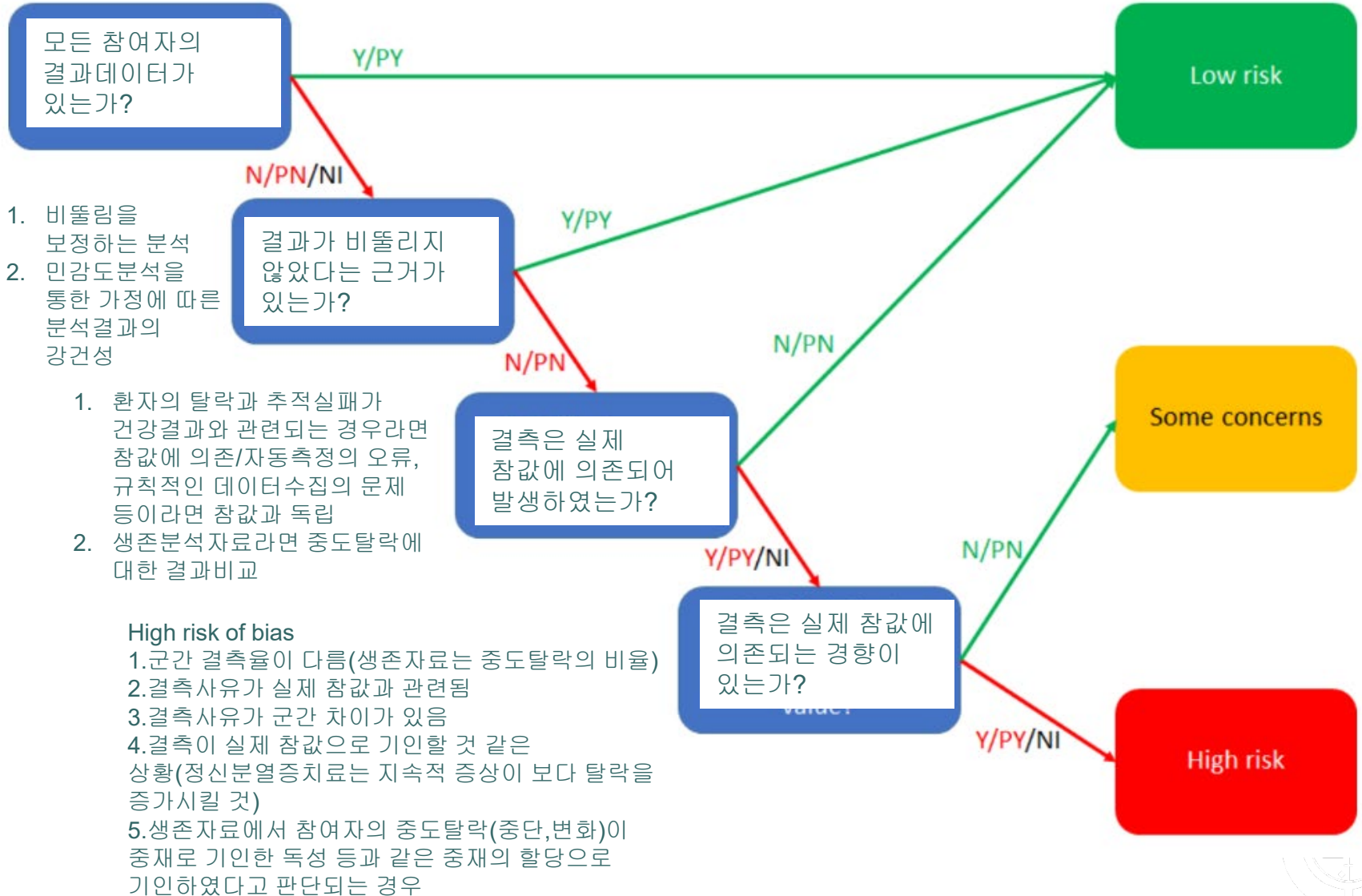
# 결측 된 결과데이터로 인한 비뚤림 위험을 방지하기 위해서..

## 4. 시간-사건데이터

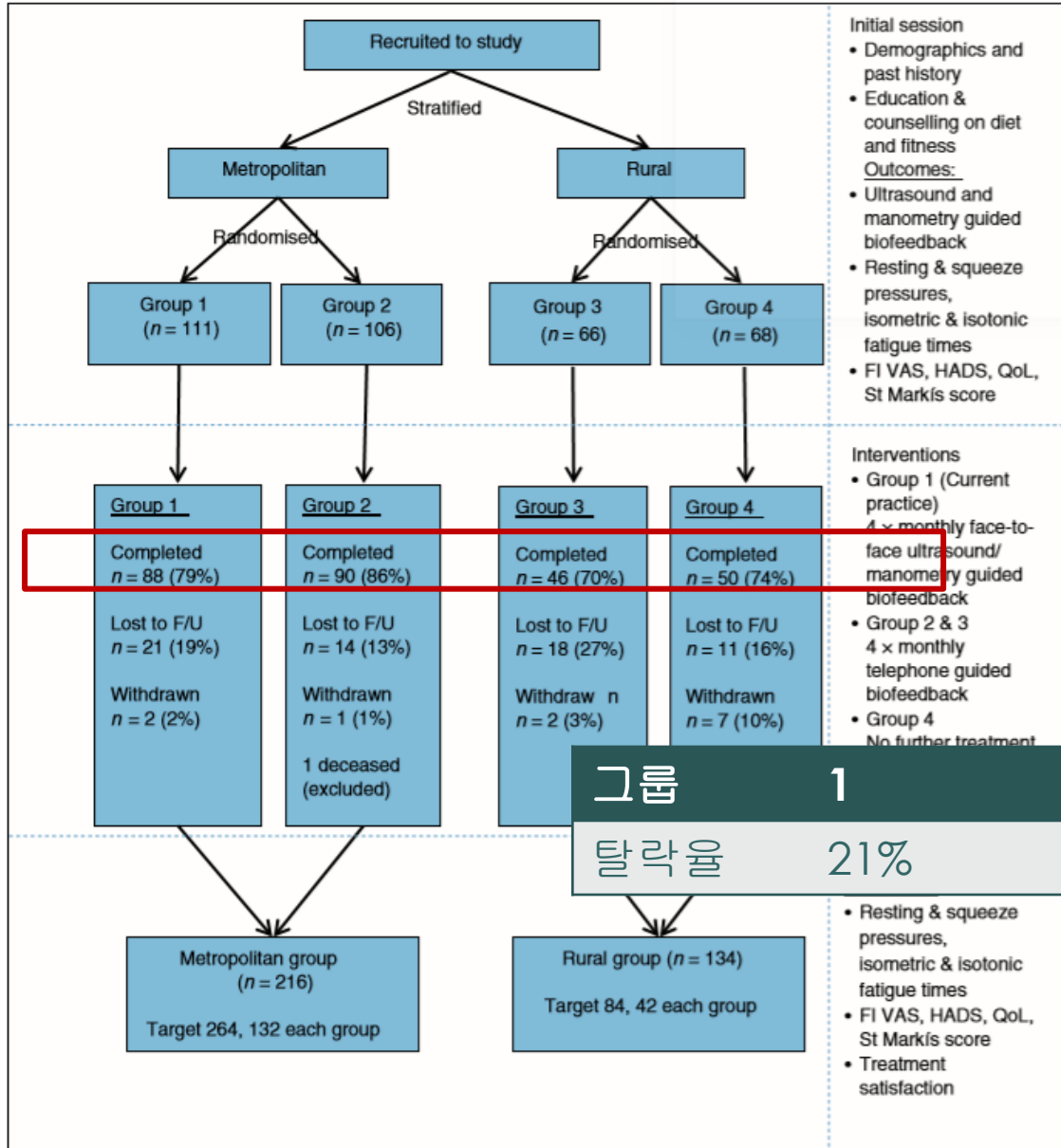
- 중도탈락 : 특정기간까지 추적이 완료된 경우 - 비뚤릴 위험은 낮음(non-informative)
- 중도탈락 : 중도탈락의 원인이 중재와 관련된 경우라면 (예, 사망으로 추적이 완료된 경우 - 비뚤릴 위험이 높음(informative))



# 결측된 결과데이터로 인한 비뚤림 위험 평가 알고리즘

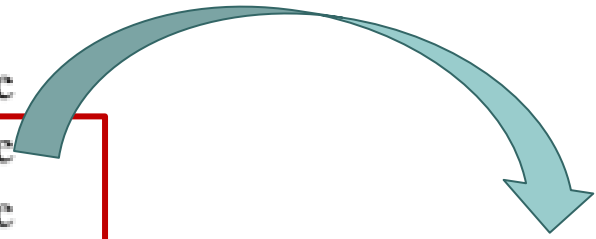


# 결측데이터



# 결측데이터에 대한 통계처리

intention-to-treat basis, and so missing data were imputed. The chained equation method of multiple imputation was used to impute missing data for those patients who withdrew from the study and those who were lost to follow-up. Five imputations were used with 50 iterations. Categorical data were analysed using the chi-squared test. Continuous data were compared using a *t* test or where appropriate a non-parametric alterna-



결측된 데이터    보정한 데이터

민감도 분석



Outcome	Original data (n = 274)			P value*	Original data change score (n = 274) Mean (SD)	Imputed data change score (n = 350) Mean (SE)
	Mean (SD)					
	Pre-treatment	Post-treatment				
Patient FI VAS†	–	–			5.1 (2.9)	4.7 (0.2)
QoL (direct questioning of objectives)‡	0.3 (0.2)	0.7 (0.3)	< 0.001	0.4 (0.3)	0.3 (0.03)	
Resting pressure (mmHg)	48 (17)	49 (18)	0.96	0.2 (16.2)	0.5 (1.2)	
Squeeze pressure (mmHg)	97 (38)	99 (38)	0.18	1.2 (23.2)	1.1 (2.1)	
Squeeze increment (mmHg)	50 (33)	51 (34)	0.008	2.2 (21.1)	1.4 (1.5)	
Isotonic fatigue time (s)	6 (9)	11 (16)	< 0.001	4.8 (16.7)	4.2 (1.7)	
Isometric fatigue time (s)	2 (3)	6 (14)	< 0.001	3.1 (13.3)	3.1 (0.9)	
Minimum detectable volume (ml)	35 (22)	38 (24)	0.02	4.5 (26.2)	1.9 (7.1)	
Maximum tolerable volume (ml)	152 (62)	165 (70)	0.004	11.9 (60.7)	5.2 (12.9)	
St Mark's score§	8 (2)	6 (3)	< 0.001	-2.0 (2.6)	-1.9 (0.3)	
HADS score¶	12 (7)	10 (6)	< 0.001	-1.6 (4.7)	-1.1 (0.6)	
SF-36 Physical functioning**	69 (25)	72 (24)	0.002	3.1 (18.9)	4.2 (1.5)	
SF-36 Limitations due to physical health**	59 (41)	67 (38)	0.001	8.0 (41.1)	6.4 (3.6)	
SF-36 Emotional problems**	70 (39)	76 (35)	0.13	6.7 (35.8)	5.1 (3.3)	
SF-36 Energy fatigue**	49 (22)	55 (21)	< 0.001	5.3 (18.2)	4.3 (1.2)	
SF-36 Emotional well-being**	67 (19)	72 (18)	0.001	3.2 (14.5)	2.1 (1.4)	
SF-36 Social functioning**	72 (26)	79 (24)	< 0.001	6.6 (25.5)	5.5 (2.2)	
SF-36 Pain**	71 (26)	73 (26)	0.07	2.3 (23.3)	0.8 (2.1)	
SF-36 General health**	61 (22)	66 (20)	< 0.001	3.6 (15.5)	3.1 (1.4)	



# 결과보고의 선택과 관련된 비뚤림(Bias in selection of the reported result )

- 무보고로 기인된 비뚤림(selective non-reporting (or incomplete reporting) of outcome)은 대상이 아님 : 무보고 비뚤림은 메타분석에서의 문제를 야기시키나 무보고 자체가 해당 연구의 다른 연구결과에 영향을 미치지 않음
- 보고된 결과의 선택과 관련된 비뚤림(결과의 방향,효과의 크기,통계적 유의성으로 인한 선택)
  - 결과 : 측정방법이 아닌 관심효과
  - 결과측정 : 결과를 어떻게 측정했는지에 대한 방법(우울에 대한 측정: Hamilton rating scale로 중재시작 후 6주 이후)
  - 결과분석 : 하나 이상의 결과분석에 의해 획득된 결과

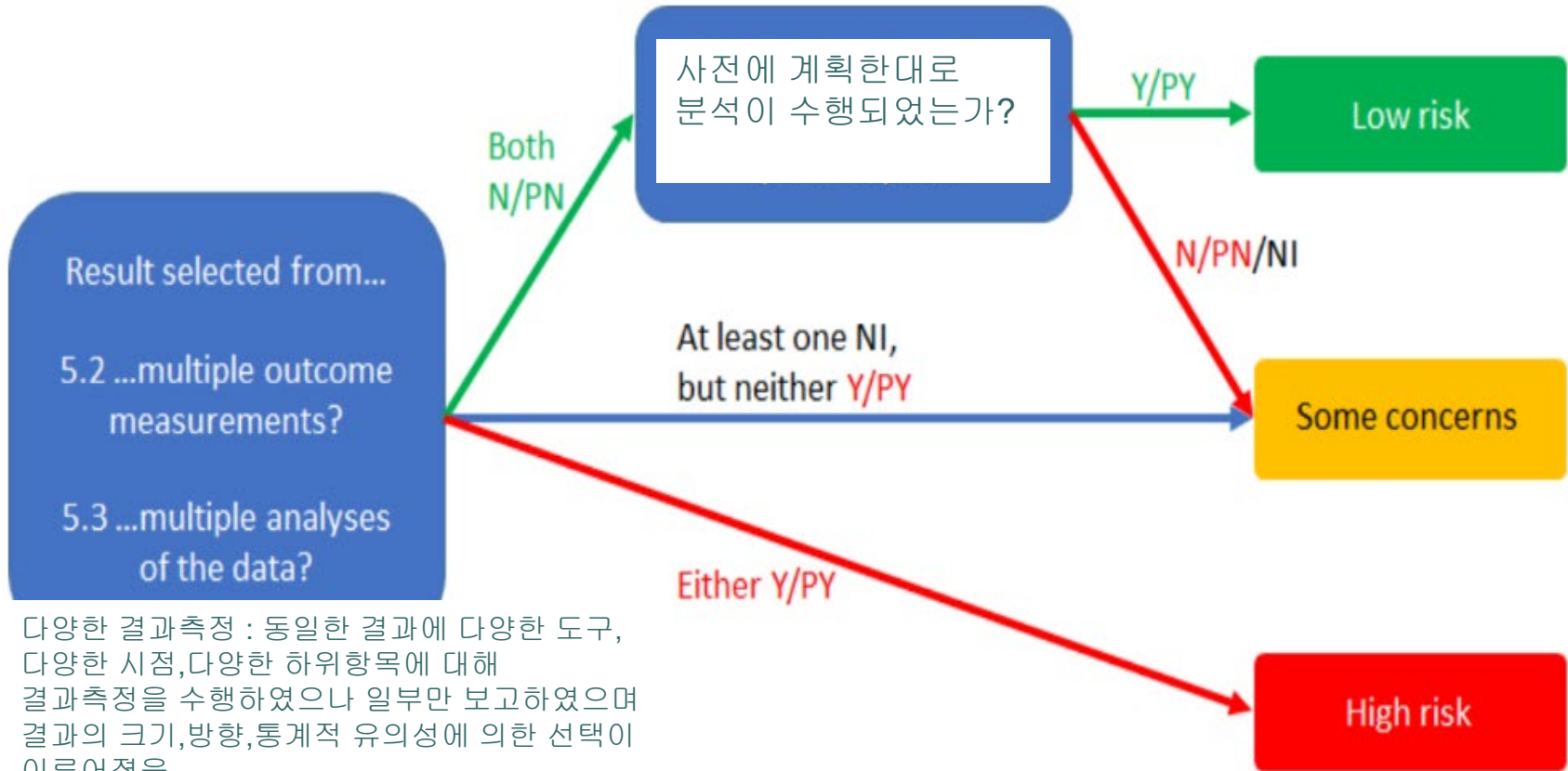


# 결과보고의 선택과 관련된 비뚤림(Bias in selection of the reported result )

- 통계적으로 유의한 결과는 계획한 대로, 상세히 보고될 가능성이 더 많음
- 판단의 어려움
  - 프로토콜(연구 계획서 혹은 임상시험 등록 정보)을 확인해서 방법과 결과를 비교 - 아래에 유의:
    - 측정된 (혹은 측정되었을 것으로 보이는), 그러나 보고되지 않은 결과
    - 추가된 결과, 통계방법의 변화, 하위그룹의 분석결과만 보고
    - 문헌고찰에서 사용 불가능한 형태의 결과 보고 (예, 결과가 구체적 숫자로 보고되지 않고 통계적으로 유의미하지 않았음 등으로만 보고됨)

# 결과보고의 선택과 관련된 비뚤림위험 평가에 대한 알고리즘

사전계획 : 결과지표가 획득되기 전에 계획이 수립 되어야 함을 의미



다양한 결과측정 : 동일한 결과에 다양한 도구, 다양한 시점, 다양한 하위항목에 대해 결과측정을 수행하였으나 일부만 보고하였으며 결과의 크기, 방향, 통계적 유의성에 의한 선택이 이루어졌음

다양한 분석방법 : 전후 변화값, 측정 시점의 값, 양군의 차이, 보정/비보정, 다른 기준에 의한 결과의 변화, 보정변수의 다양한 분석 등이 수행되었으나 일부만 보고하였으며 결과의 크기, 방향, 통계적 유의성에 의한 선택이 이루어졌음

# 결과보고의 선택비뚤림

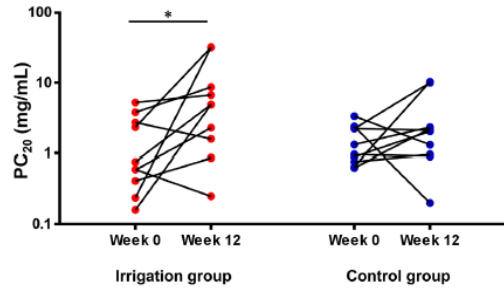


Figure 2. Change in provocative concentration of methacholine causing a 20% decrease in forced expiratory volume ( $PC_{20}$ ) between week 0 and week 12. The  $PC_{20}$  at week 12 was higher than baseline measurements in the irrigation group (0.017), while no difference was observed in  $PC_{20}$  in the control group ( $P = 0.333$ ). \* $P < 0.05$

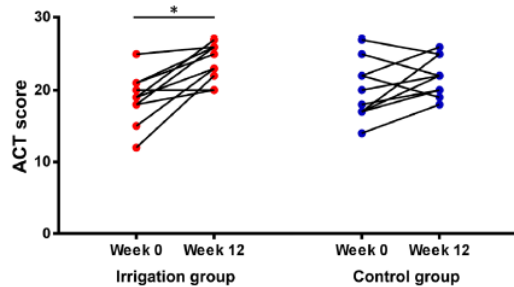


Figure 3. Change in Asthma Control Test (ACT) score between week 0 and week 12. ACT score at week 12 was higher than baseline measurements in the irrigation group ( $P = 0.007$ ), while no difference was observed in the control group ( $P = 0.074$ ). \* $P < 0.05$

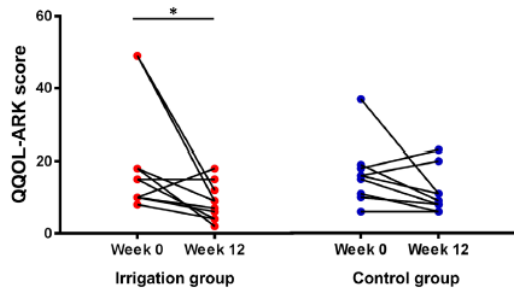


Figure 4. Change in Questionnaire for Quality-of-Life Specific to Allergic Rhinitis in Korean Children (QQOL-ARK) score between week 0 and week 12. The QQOL-ARK score at week 12 was higher than baseline measurements in the irrigation group ( $P = 0.028$ ), while no difference was observed in the control group ( $P = 0.112$ ). \* $P < 0.05$

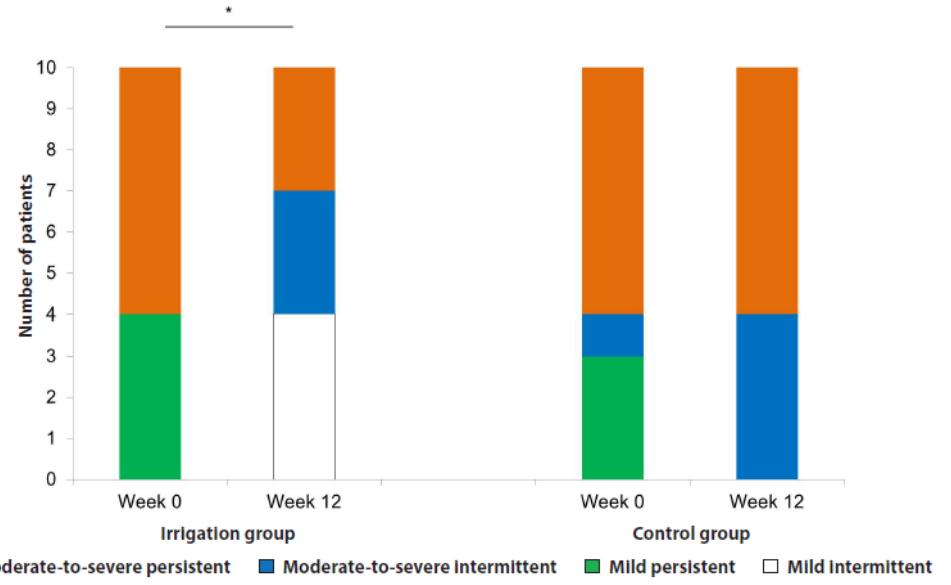


Figure 5. Change in distribution of AR severity between week 0 and week 12. The proportion of patients with moderate-to-severe persistent AR decreased from 60% to 30% in the irrigation group ( $P = 0.003$ ), while no difference in distribution of AR severity was found in the control group ( $P = 0.094$ ). \* $P < 0.05$

# 결과보고

측정되고 분석된 모든 결과가 보고되었는가?

Primary outcomes of interest were (i) patient-reported assessment of the effectiveness of treatment (better/cured or worse/the same); (ii) improvements in FI as assessed by patients on a visual analogue scale; (iii) patient-specific quality of life (QoL) measured using the RAND 36-item Short Form Health Survey (SF-36)

change scores and direct questioning of objectives. Secondary outcomes of interest were changes in sphincter manometry (resting pressure and squeeze pressure); sphincter endurance as assessed by isotonic fatigue time and isometric fatigue time; St Mark's incontinence score; the Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) score; and patient satisfaction with treatment group (was the patient happy with their treatment group and would they recommend their treatment group).

**Table 2** Outcome scores for all patients.

Outcome
Patient FI VAS†
QoL (direct questioning of objectives)‡
Resting pressure (mmHg)
Squeeze pressure (mmHg)
Squeeze increment (mmHg)
Isotonic fatigue time (s)
Isometric fatigue time (s)
Minimum detectable volume (ml)
Maximum tolerable volume (ml)
St Mark's score§
HADS score¶
SF-36 Physical functioning**
SF-36 Limitations due to physical health**
SF-36 Emotional problems**
SF-36 Energy fatigue**
SF-36 Emotional well-being**
SF-36 Social functioning**
SF-36 Pain**
SF-36 General health**



# 프로토콜

Registration number [ACTRN12605000747628](#)

Ethics application status [Approved](#)

Date submitted [28/10/2005](#)

Date registered [16/11/2005](#)

Date last updated [4/09/2013](#)

Type of registration [Prospectively registered](#)

Titles & IDs [Public title](#) [Randomized Control Trial of Biofeedback Guided Pelvic Floor Exercises in the Treatment in Faecal Incontinence](#)

Scientific title [Randomized Control Trial of Biofeedback Guided Pelvic Floor Exercises in the Treatment in Faec.](#)

Secondary ID [1] [nil](#)

Universal Trial Number (UTN) [nil](#)

Trial acronym [nil](#)

Linked study record [nil](#)

## Results

Between May 2006 and December 2012, 351 participants (217 in the metropolitan group and 134 in the rural group) were recruited for the study. Due to recruitment difficulties with metropolitan patients, the sample size for the metropolitan group was not reached (Fig. 1). The number of rural patients exceeded that

Outcomes

Primary outcome [1] [Incontinence](#)

[Timepoint](#) [1] [5 months after initial visit](#)

Updated from Reason: [No timepoint](#) was initially stated

Updated on [3/11/2011 2:37:31 PM](#)

Secondary outcome [1] [Quality of life](#)

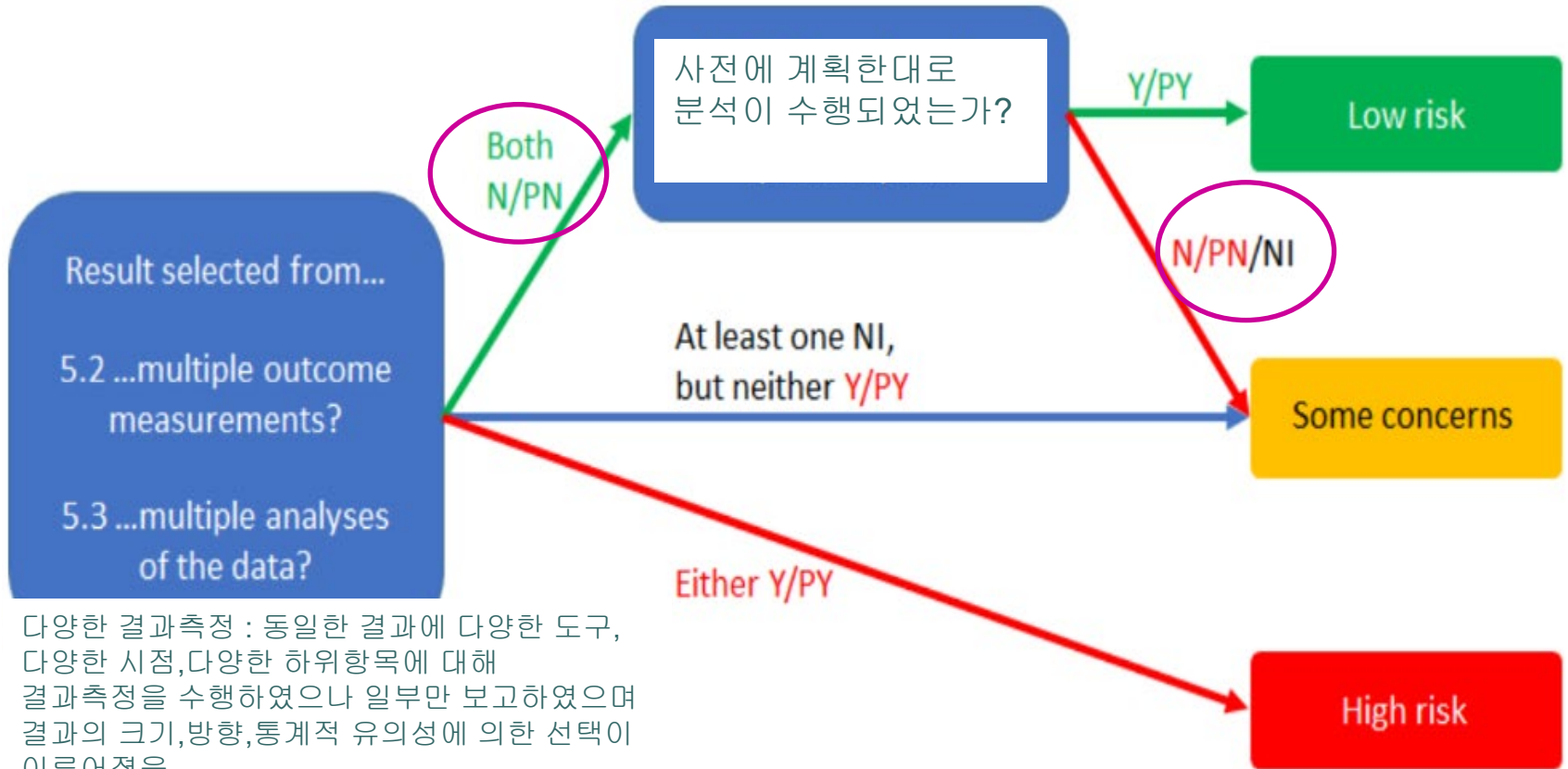
[Timepoint](#) [1] [5 months after initial visit](#)

Updated from Reason: [No timepoint](#) was initially stated

Updated on [3/11/2011 2:37:34 PM](#)

# 결과보고의 선택과 관련된 비뚤림위험 평가에 대한 알고리즘

사전계획 : 결과지표가 획득되기 전에 계획이 수립 되어야 함을 의미



다양한 결과측정 : 동일한 결과에 다양한 도구, 다양한 시점, 다양한 하위항목에 대해 결과측정을 수행하였으나 일부만 보고하였으며 결과의 크기, 방향, 통계적 유의성에 의한 선택이 이루어졌음

다양한 분석방법 : 전후 변화값, 측정 시점의 값, 양군의 차이, 보정/비보정, 다른 기준에 의한 결과의 변화, 보정변수의 다양한 분석 등이 수행되었으나 일부만 보고하였으며 결과의 크기, 방향, 통계적 유의성에 의한 선택이 이루어졌음

# 무작위대조군연구의 다른 설계에 대한 비뚤림 평가

- Cluster-randomized trials : 개인이 아닌 집단(예, 학교, 마을, 가족 등)이 다른 중재로 무작위 배정하는 것을 의미함
- Cross-over trials : 동일한 대상자가 두 가지 이상의 중재를 모두 받는 것을 의미함(AB/BA)
- 각 연구설계별 비뚤림 위험평가도구를 사용
  - Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0)
  - Additional considerations for cluster-randomized trials
  - Additional considerations for cross-over trials

# Cluster-randomized trials

- Cluster-randomized trials : 개인이 아닌 집단(예, 학교, 마을, 가족 등)이 다른 중재로 무작위 배정하는 것을 의미함
  - Recruitment bias/identification bias : 집단에 대한 배정 이후 연구참여자가 각 집단에 참여하게 되는 경우 발생 - ROB2.0에 집단에 대한 무작위시기와 참여자의 집단 참여 혹은 대상 정의의 시기와 관련된 비뚤림 항목추가
  - 연구참여자 정의의 문제 : 일정절차에 따라(formal)으로 참여자로 구분되지 않는 경우가 많음(의료인, 환자, 치료사 등), 집단 내 여러 다른 집단의 참여가 혼재되어 있는 경우가 많음으로 각각의 결과지표를 각기 다른 시점에서 평가하는 경우가 많음 - ROB2.0의 의도된 중재로 부터의 탈락항목에서 평가



# Cross-over trials

- Carry-over effects : 첫 번째 시기의 효과가 지속적으로 잔존하여 두 번째 시기의 결과에 영향을 미치게 됨으로 발생-ROB2.0의 의도된 중재로부터의 탈락(co-intervention 항목에서 평가)
- Period effects : 두 번 이상의 실험시기를 갖게 되며 각 시기별 참여자의 특성이 체계적으로 다르기 때문에 발생(예:첫 시기 중재 이후 사망 등이 발생) - ROB2.0의 무작위과정에서의 비뺀림위험 항목에서 평가



# 분석에서 고려할 점

- 대상자 내 디자인의 이득을 포함한 분석이 필요
- 단순한 paired analysis (예paired t-test)의 경우
  - 가정:첫번째시기와 두번째시기 환자가 동일하다 는 가정을 가지고 있음(period effects의 배제가 필요)
- period effects의 존재가능성이 있다면 : 치료와 기간과 대상자 사이의 관련성을 보정할 수 있는 적절한 분석이 필요(regression model, analysis of variance: treatment-by-period interaction의 보정을 통해)
- “unit-of-analysis error : 기존의 많은 연구들이 환자의 할당된 중재군의 차이에 대한 분석을 시행:신뢰구간을 증가시킴>>이는 비뿔림의 문제이기 보다는 정밀성(precision )의 문제로 ROB에서 평가하지 않음



# 평가의 완료

- 최소한 2명의 평가자 필요
  - 모든 평가자가 방법론적 이슈들을 이해하고 있음을 확인
  - 내용 및 방법론 전문가를 포함시킬 것
- 일관된 평가를 위해 3-6개의 원문을 예비 평가해볼 것
- 평가자 간 불일치를 어떻게 해결할 지 사전에 정의
- 누락된 정보를 찾을 것
  - 연구 계획서
  - 원문의 저자 연락



# 최종표 작성

☐ Risk of bias table 🌸

Bias	Authors' judgement	Supp
Random sequence generation (selection bias)	High risk	Quote and p
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Comm sequ
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear risk	Quote: "Caffeinated a and taste." Comment: it is likely t not described.
Blinding of outcome assessment (detection bias) Self-reported outcomes	Unclear risk	Comment: Blinding of
Blinding of outcome assessment (detection bias) Reaction time	Low risk	Comment: Blinding of measurement of this
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	Comment: outcome d participants in the cal
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Comment: alertness v reported. Study protc outcomes. Outcome (r listed as an outcome
Other bias	Low risk	Comment: none were

Revman에서  
작성가능

Amore-Coffea 2000  
Deliciozza 2004  
Kahve-Paradiso 2002  
Mama-Kaffa 1999  
Morrocona 1998  
Norscafe 1998  
Oohlalazza 1998  
Piazza-Allerta 2003

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performi:	Blinding of outcome assessment (detection bia	Blinding of outcome assessment (detection bia	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Amore-Coffea 2000	?	?	?	+		?	-	+
Deliciozza 2004	+	?	?	?	+	?	-	+
Kahve-Paradiso 2002	-	-	?	+	+	+	+	+
Mama-Kaffa 1999	-	-	?	+	+	-	-	+
Morrocona 1998	+	?	?	+	+	+	+	+
Norscafe 1998	?	?	+	+	+	?	-	-
Oohlalazza 1998	+	+	+	+		+	+	+
Piazza-Allerta 2003	?	?	?	?	+	+	+	+