## Study Designs & Critical Steps in Clinical Study

Somsanguan Ausayakhun, MD, MHSc. Professor Emeritus Department of Ophthalmology Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand 2020

## Course Objectives PHO II

Students are able to:

- Explain the study design in ophthalmology, and design their own researches
- Discuss the application of the epidemiologic to eye care
- Describe the critical steps in clinical studies

## Course Objectives PHO II

Students are able to:

- Explain the study design in ophthalmology, and design their own researches
- Discuss the application of the epidemiologic to eye care
- Describe the critical steps in clinical studies

## 5 Summary

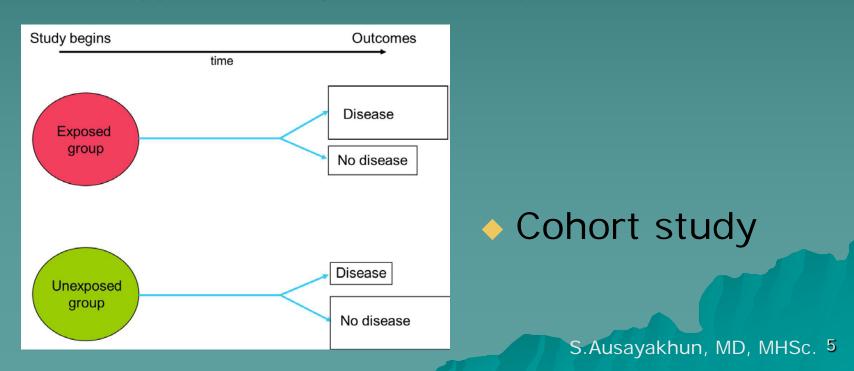
1. To measure how much blindness or serious eye disease there is in the community, and to find out who in the community is most affected
What type of study should be performed?



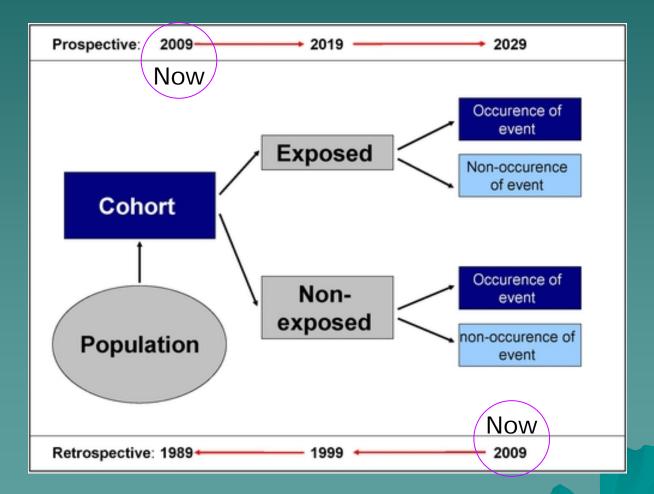
Population-based, cross sectional survey

## 5 Summary

- To determine how long it takes people in the community to develop blindness or serious eye disease
- What type of study should be performed?



### **Prospective & Retrospective Cohort**



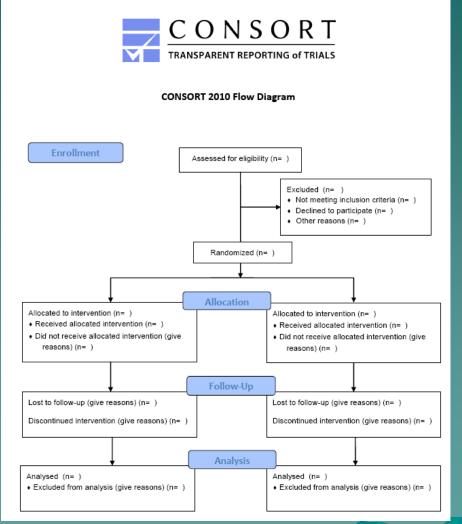
## 5 Summary

- To compare and evaluate two or more different preventive strategies or treatments, in terms of effectiveness and cost
- What type of study should be performed?
  Clinical trial, RCT



Dr. Ben Thompson, Waterloo scientist nearing clinical trials for 'lazy eye' treatment in adults by transcranial direct current stimulation (tDCS) directly over the primary visual cortex (Feb 2016)

# CONsolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)

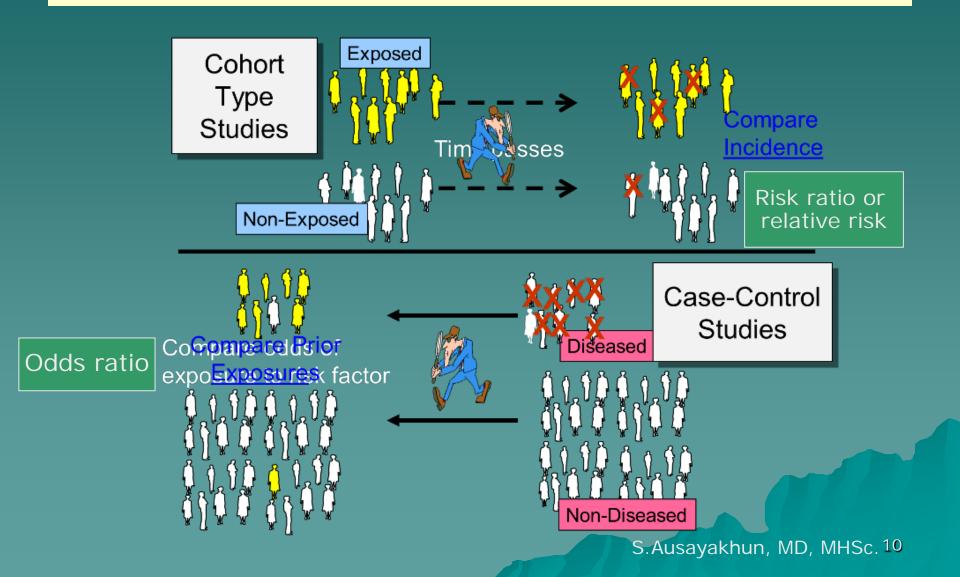


## 5 Summary

- To identify factors that increase the risk of eye disease and visual loss in the community
- What type of study should be performed?

Case-control study
Cohort study

## Cohort vs. Case-Control Studies



## 5. Summary

5. To concerned with the planning, management, logistics and delivery of health care
What type of study should be performed?



 Operational research (health services research)

## Course Objectives PHO II

Students are able to:

- Explain the study design in ophthalmology, and design their own researches
- Discuss the application of the epidemiologic to eye care
- Describe the critical steps in clinical studies

#### **Community Eye Health** DURN

Co

#### **Working with communities** to improve their eye health

Research Fellow in Disability and Global Health, London School of Hygiene and pical Medicine, London, UK taggart@

As an eve health worker you will be aware of various community interventions for improving eye health. These can involve encouraging people to take better care of their eyes (e.g. specific behaviour change programmes such as encouraging hand and face washing and improving infant feeding practices) and projects that increase the number of people who make use of available services (e.g. encouraging older people to come for cataract surgery, conducting outreach programmes, providing services in the community, or mass drug distribution programmes). The key message of this issue is that

improving eye health in the community can only be done in partnership with the community itself. There is no 'one size fits all'! A service or intervention that has been successful in one community may very easily fail in another.

This is because each community is different, and there may be specific beliefs and traditions which will affect community members' willingness to change their habits or behaviour. There may also be particular barriers, unique to a particular community, that may limit the uptake of different services. It is therefore essential to first understand the community and then to involve them in the planning of interventions and services

that suit their needs. In some communities, a lack of knowledge, or risky behaviour that is considered socially acceptable, may increase neonle's risk of vision loss and blindness. This includes the behaviour of individuals (e.g. working in hazardous environments without eye protection) or the community as a whole (e.g. socially acceptable feeding practices

that may lead to higher risk of vitamin A



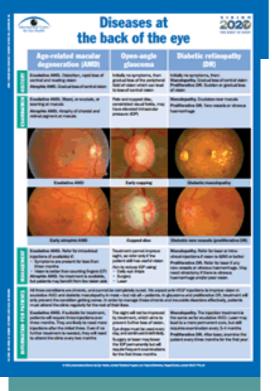
sion on available rehabilitation service health, should be found i deficiency). It is important to fully under-

stand these underlying issues before the local community. trying to make any changes and to work Showing respect for th together with the community to challenge and involving them in both the design risky behaviour and promote good eve and the implementation of services is health behaviour. crucial to any programme's success.

A second key way that you can improve This issue discusses how to involve all eye health at the community level is members of the community - including to understand the potential barriers women and people with disabilities - in to uptake of services. There are many order to make sure that everyone's voice reasons why communities may not use is heard. We will look at simple, effective eye health services, even when they ways in which you can empower the are available. The barriers will vary from community to improve their eye health community to community (see the panel and work alongside them to deliver on page 63) and will require different services that adequately meet their solutions, depending on circumstances needs and that everyone is comfortable and what resources you have available. and confident using Ways of overcoming these barriers. and improving the community's eve

The first step will always be to understand Continues overleaf >

COMMUNITY EYE HEALTH JOURNAL | VOLUME 27 ISSUE 88 | 2014 61





- 1. A general doctor working in a remote district noticed that many blind patients came to hospital.
- The doctor approached the Regional Minister of Health and asked that an ophthalmologist be appointed, and equipment provided.

- The Minister was not satisfied with being told that there were " a lot of blind people coming to the hospital", and wanted to know more before committing limited resources.
  - Q. What information could the doctor provide relatively <u>quickly and easily</u>?

A. The doctor could go to the hospital records for the previous year to find out how many blind people came to the hospital and what were the causes of blindness.





- The Minister wanted to know whether the kind of equipment requested was suitable to treat people who were blind in the District served by the hospital.
- Q. What information would the Minister need to answer this question, and how could it be obtained?

A 2. The hospital data may be *biased*. *A community based survey* would be needed.

An *estimate* of the number of blind from selected *sample* of people from the population of interest, by *random sampling methods*.

To determine *the cause and the prevalence* of blindness.

## CLUSTER RANDOM SAMPLING

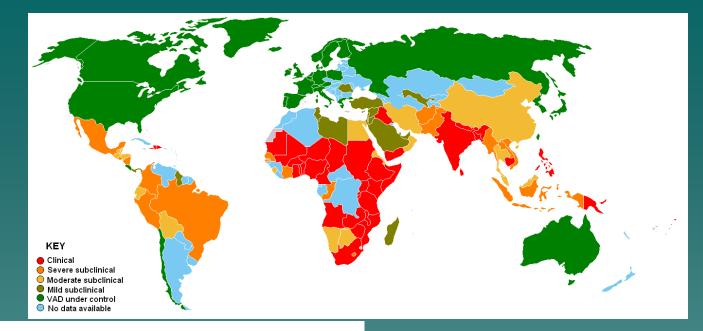
It is sometimes called AREA SAMPLING because this is usually applied when the population is large. In this technique, groups or clusters instead of individuals are randomly chosen.

 The results showed that one cause of blindness occurred in one geographic area, and another condition only affected children.

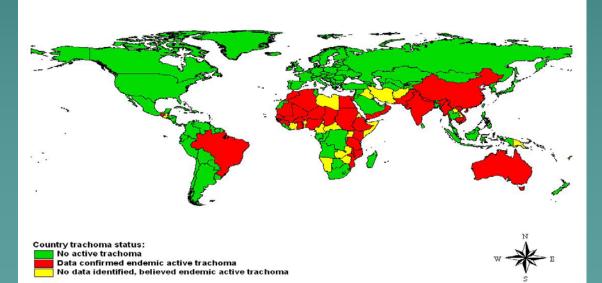
# Q. Why is it important to know this information?

A 3. It is important to know this so that specific groups in the District can be targeted with <u>specific interventions</u>.

Knowing who in a population is most affected is called *the distribution* 



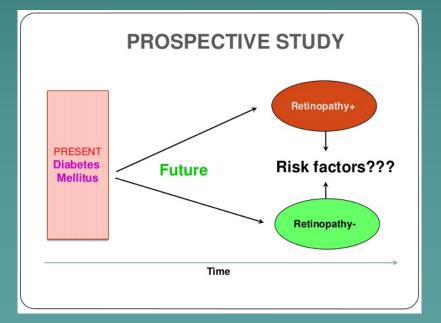
#### The Global Distribution of Active Trachoma



4. The Minister wanted to know whether the contract for the Ophthalmologist should be long term or short term, and whether he should be budgeting for a second one.

Q. What kind of study would need to be done to supply this information?

A 4. The number of new cases occurring over time, which is the incidence of disease or blindness.
 A longitudinal or cohort study would be needed.



- 5. The ophthalmologist was appointed, but was soon asking for more equipment.
- To know the underlying causes of the blinding conditions, and whether could be preventable.
- Q. What kind of studies would need to be done to address these issues, and why is it important to know this?

- A 5. Because this provides the opportunity for prevention, or modifying the course of the disease.
- There are several types of epidemiological studies which address issues of causation:
  - case-control study
  - cohort study

6. The ophthalmologist wanted to know whether the new treatment which seemed to be effective in patients in the U.S.A., would also be effective in the patients he was seeing in the hospital.

Q. What kind of study could he do?

- A 6. Clinical trials are the method of choice of comparing treatments.
- A " double masked, randomized controlled trial" is the best method and give the most reliable results.

## Intention-to-Treat Analysis (ITT)

- Includes all randomized patients
- Regardless of their adherence, withdrawal, deviation from the protocol
- As randomized, so analyzed

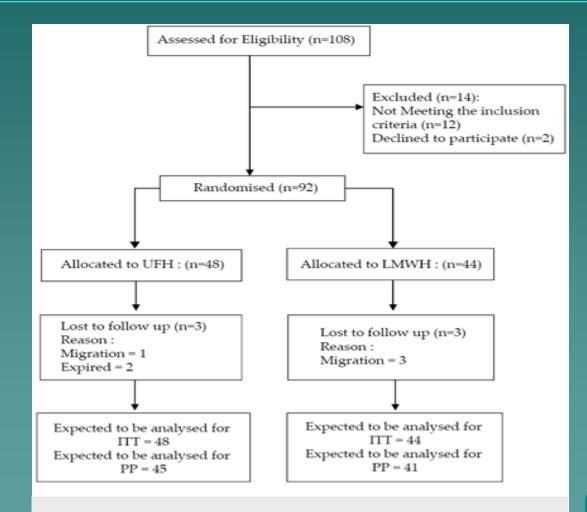
- Holds the randomization as of paramount importance
- Deviation from the original randomized group can contaminated the treatment comparison

### Per-protocol Analysis (PP)

 PP analysis is a comparison of treatment groups that includes only those patients who completed the treatment originally allocated

If done alone, this analysis leads to bias

### PP vs. ITT



- 7. The ophthalmologist wondered whether treatment would be as effective if given by the community health workers (CHWs) as by the staff, and which approach would be the cheapest.
- Q. What kind of research is needed to answer these question?

## A 7. Operation research (health services research)

It is concerned with planning, management, logistics and delivery of health care.

It deals with the use of human resources, organization, the utilization of facilities, the quality of health care, cost, and the relationship between need and demand.

Laorakpogse T, Mahasuwan T, <u>Ausayakhun S, et al.</u> Utilization of the Eye Health Care in Northern Thailand. J Med Assoc Thai 1989; 72: 1-6.

การใช้บริการสาธารณสุขเกี่ยวกับโรกตาในภาคเหนือ " ถนอม เหล่ารักพงษ์, พ.บ.\*, ทองท้วม มหาสุวรรณ, พ.บ.\*\*, สมสงวน อัษญคุณ, พ.บ.\*\* วิจิตร ศรีสุพรรณ \*\*, บุญส่ง นิลแก้ว \*\*, บุบผา อนันต์สุขาติกุล \*\*, เฉลิมศรี บุญนงกล \*\* การวิจัยนี้เป็นการศึกษาร่วมกันครั้งแรกระหว่างสถาบันจักษุสาธารณสุข, กระทรวงสาธารณสุขและมหาวิทยาลัต เชียงใหม่ ใน พ.ศ. 2527. วัตถุประสงก์หลักของการวิจัยนี้เพื่อสืบค้นปัจจัยที่ผู้รับบริการซึ่งเจ็บป่วยด้วยโรคตาชนิดต่าง ๆ ใช้ในการตัดสินใจไปขอรับบริการจากสถานพยาบาลของรัฐ 4 ระดับก็อระดับมหาวิทยาลัยได้แก่โรงพยาบาลมหาราชนกร-เชียงใหม่, ระดับศูนย์หรือภากได้แก่โรงพยาบาลศูนย์ลำปาง, ระดับจังหวัดได้แก่โรงพยาบาลกำแพงเพชรและพิจิตร. และ ระดับรุมชนหรืออำเภอได้แก่โรงพยาบาลกลองขลุง, โรงพยาบาลพรานกระต่าย, โรงพยาบาลสามง่ามและโรงพยาบาล ดะพานหินจากจังหวัดกำแพงเพชรและพิจิตร. ด้วอย่างที่ศึกษาได้มาจากประชากร 3 กลุ่ม, กลุ่มแรกจะเป็นการสัมภาษณ์ ผู้ป่วยจำนวน 605 คนจากโรงพยาบาลดังกล่าว. การเลือกตัวอย่างใช้แบบโควด้าซึ่งกำหนดไว้ตามเพศผู้ป่วย, ความรุนแรง ของโรกดาในโรงพยาบาลแต่ละระดับ. ตัวอย่างที่ศึกษากลุ่มที่สองสัมภาษณ์จากหัวหน้าครอบครัว 496 คนในชุมชนจังหวัด กำแพงเพชรและพิจิตร, ใช้วิธีเลือกด้วอข่างแบบสุ่มหลายขั้นตอน (Multi-stage stratified sampling) ส่วนกลุ่มที่สามศึกษา จากจักษแพทท์. หัวหบ้าแผนกจักษวิทยาและผ้อำนวยการโรงพยาบาลที่ศึกษาทุกคนในจังหวัดที่ศึกษา. กลุ่มนี้ประกอบด้วย

สำหรับวิธีการที่เหมาะสมเพื่อให้เกิดประโยชน์ในการปรับปรุงกุณภาพของบริการโรกตานั้น, จักษุแพทย์ให้ข้อเสนอ แนะตามระดับของโรงพยาบาลดังนี้ :

ในระดับโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย, จักษุแพทย์มีความต้องการเพิ่มพูนความรู้ความชำนาญในการรักษาโรคตาให้เฉพาะ โรคมากยิ่งขึ้นเช่น โรคของจอรับภาพ. นอกจากนี้ยังเสนอให้เพิ่มจำนวนเดียงผู้ป่วย, จัดให้มีกลินิกเฉพาะโรกให้กรบทุกสาขา, จัดหาเครื่องมือเครื่องใช้ที่มีคุณภาพดี, ให้จักษุแพทย์ออกตรวจผู้ป่วยตั้งแต่เช้าและถ้าเป็นไปได้ควรมีแว่นตาจำหน่ายใน โรงพยาบาลด้วย. ควรจัดให้มีห้องผ่าตัดและเจ้าหน้าที่ช่วยผ่าตัดตาโดยเฉพาะและจัดให้สามารถผ่าตัดได้ทุกวัน.

ในระดับโรงพยาบาลศูนย์พบว่าจำนวนจักษุแพทย์และพยาบาลเวชปฏิบัติทางตามีจำนวนไม่เพียงพอเนื่องจากมีผู้ป่วย ตามาก ดังนั้นโรงพยาบาลศูนย์จึงกวรรับเฉพาะผู้ป่วยที่ส่งมาจากโรงพยาบาลระดับรองลงไปมากกว่าที่จะเป็นผู้ป่วยโดยทั่วไป และควรมีการเพิ่มพูนความรู้และความชำนาญให้แก่บุคลากรด้านจักษุให้มากขึ้น.

สำหรับโรงพยาบาลจังหวัด, มีข้อเสนอแนะว่ากวรจัดหาเกรื่องมือเกรื่องใช้เพียงพอกวรจัดหน่วยงานให้ชัดเจน, กวร มีหอผู้ป่วยแผนกตาโดยเฉพาะและมีจักษุแพทย์ประจำ. ประการสุดท้ายกวรมีการนิเทศทางด้านวิชาการเพิ่มเติม.

ทาน เขาการเพิ่มเติม

1้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยขององก็การอนามัยโลก. "โรงพยาบาลกำแพงเพชร, กระทรวงสาธารณสุข, กำแพงเพชร \*\*มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, เชียงใหม่

"ใด้รับการสนับสนุนทุนวิขัยขององที่การอนามัยโลก. "โรงพยาบาลกำแพงเพชร, กระทรวงสาธารณสุข, กำแพงเพชร \*\*มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, เจ็นงไγ▲

8. The ophthalmologist had been working for 10 years, and trained ophthalmic nurses and CHWs to integrate Primary Eye Care in Primary Health Care.
He wanted to know whether there had been any impact on blindness in the District.
Q. How could this be determined?

A 8. A repeat survey could be done, and compare the prevalence of blindness.

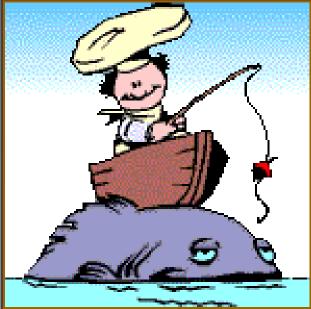
However, the other factors should be concerned when interpretation the findings.

### Course Objectives PHO II

Students are able to:

- Explain the study design in ophthalmology, and design their own researches
- Discuss the application of the epidemiologic to eye care
- Describe the critical steps in clinical studies

## Define specific goal(s) Diffuse fishing expeditions often get nowhere



### Define specific goals

 Primary objectives
 Secondary objectives
 ควรสอดคล้องกับคำถามวิจัย (research questions) และ สมมติฐานของการวิจัย (research hypothesis) ที่ตั้งไว้

จได้

### 5 ลักษณะของคำถามวิจัยที่ดี

- มีความชัดเจนและ ไม่คลุมเครือ โดยเมื่ออ่านคำถามวิจัยแล้ว จะ สามารถเข้าใจจุดประสงค์ของการวิจัยได้ทันที
- ต้องสามารถตอบปัญหาที่ระบุได้จริง โดยไม่มุ่งหวังจะตอบปัญหาหลาย อย่างเกินไป
- 3. ควรแสดงให้เห็นว่า คำตอบที่ได้นั้นจะนำไปใช้ประโยชน์อย่างไร เช่น
- ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงวิธีการรักษาผู้ป่วย
- ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงวิธีการวินิจฉัยใหม่ให้ดีขึ้นกว่าเดิม
- ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของประชากรเพื่อหลีกเลี่ยงปัจจัย เสี่ยงที่ค้นพบ

### 5 ลักษณะของคำถามวิจัยที่ดี

 ป็นสิ่งที่สอดคล้องกับความต้องการของสถาบันหรือนโยบายของชาติ เพราะ

- มีประโยชน์และมีความคุ้มทุนแล้วในการทำวิจัย
- ทำให้การขอรับทุนสนับสนุนได้ง่ายขึ้น
   ควรหลีกเลี่ยงความซ้ำซ้อนในการสร้างงานวิจัยตามสมัยนิยม โดยคำนึงถึง
   การวิจัยแบบบูรณาการหรือ สหสาขาแทน

### 5 ลักษณะของคำถามวิจัยที่ดี

- 6. ต้องแสดงให้เห็นว่า ผู้วิจัยมีความพร้อมและแสดงข้อดีหรือ
   ความสามารถในการสร้างงานวิจัยนี้ได้ดีกว่าผู้อื่นอย่างไร เช่น
- จะทำการศึกษาในโรคที่พบบ่อยในท้องถิ่นของตน (เพราะ ถึงแม้คำถามวิจัยจะน่าสนใจและมีประโยชน์ แต่ถ้าทรัพยากร ใม่พร้อม เช่น โรคที่พบน้อย) อาจทำให้การวิจัยล้มเหลวได้
- มีความชำนาญในหัตถการหรือสิ่งที่คิดค้นใหม่

- 2. Review literature thoroughly
- May discover questions already answered
- May find better ways to design study, or other areas worth considering
- May find background data required to determined <u>sample size</u>
- At least 5 years!
- How?



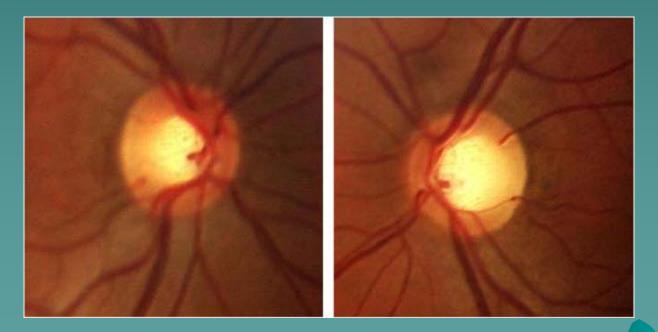
- 3. Select sample size\*\*\*\*
- May need more or fewer patients than originally anticipated
- Required sample size may prove so large that study is impractical



4. Establish, standardize, and quantify reproducibility of forms, procedures, and personnel before starting study *(pilot trial)* and at frequent intervals thereafter



#### Magnitude of intra- and inter-observer variation must be known for analysis of results



5. Prepare detailed protocol

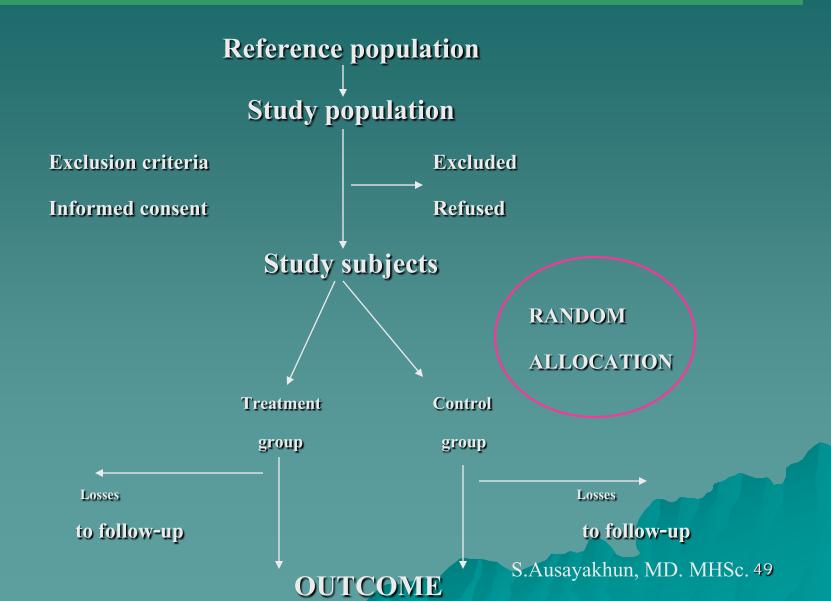
 Ready reference of all procedures; and basis of "introduction", "method", and "data management and analysis"
 Prepare "dummy table" for the results

6. If *therapeutic trial*, every patient meeting criteria is offered participation

 Only after they accept are randomized



### **Randomized Controlled Trial** (RCT)



### Randomization before enrollment introduces potential bias!!



### 7. If *case-control study*, examined <u>matching</u> carefully to rule out inappropriate or biased control



 Selection of controls most critical part of study; can easily result in biased sample and results



# 8. Determine whether masking remains effective If code inadvertently broken, observations may be biased \_\_\_\_\_\_



# 9. Conduct repeated, specific searches for bias If bias is discovered only after study completed, study may not be salvageable

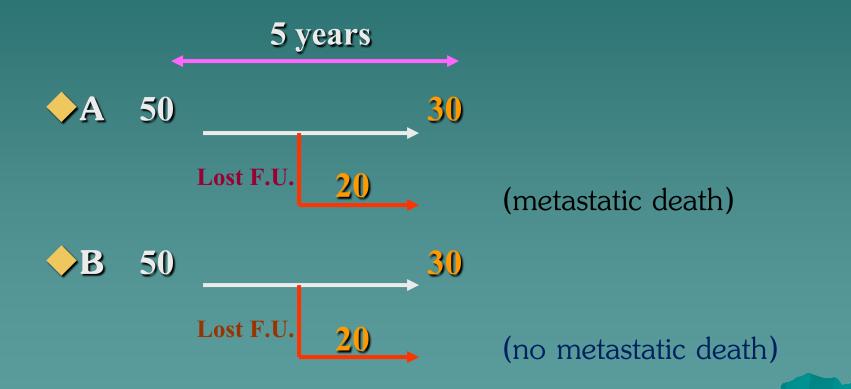


 Review cases *lost to follow-up* for consistent pattern that might explain results

 Where possible, trace a <u>random sub-</u> <u>sample</u> to establish definite outcome

 Patients lose to follow-up represent potentially important source of selection bias

e.g. prospective study : comparison of photocoagulation (A) v.s. enucleation (B) in the management of choroidal melanomas.



# 11. Where indicated, subject all results to rigorous *statistical tests*Required to prove point and necessary for publication

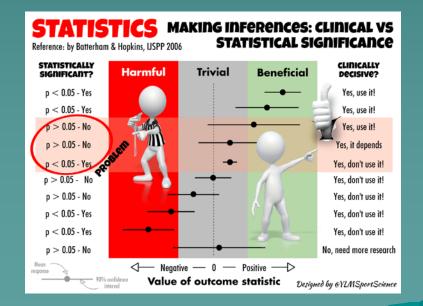




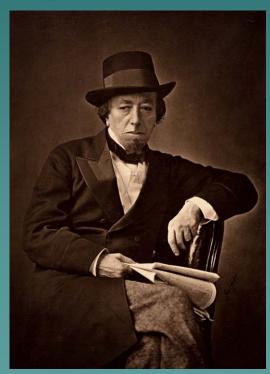
 But do not disregard obvious or potential differences just because they are not <u>statistically significant</u>

 <u>Sample size</u> may simply be <u>too small</u> because of error in original assumptions

12. Estimate <u>clinical</u>, as well as <u>statistical</u>, significance of results
The two are not synonymous and should not be confused

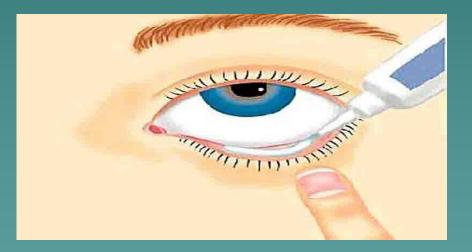


### There are three kinds of lies: lies, damned lies, and statistics!! (Benjamin Disraeli)



1 st Earl of Beaconfield

• e.g. <u>drug A</u> can heal herpes simplex ulcers in 6.7 days, while a <u>placebo</u> takes 7.0 days. The improvement is <u>statistically</u> significant, but is it <u>clinically</u> significant (cost, side effect, etc.)?



13. Consider alternative explanations for any apparent *associations* 

Spurious association

Real association:

- Indirect association
- Direct association:
  - One-to-one causal relationship

- Multi-factorial causation

#### Xerophthalmia epidemic in Denmark in 1924 v.s. margarine consumption



#### Trachoma is associated with hot, dry climates and lack of water.



- 14. *Inferences* should be strictly grounded in actual observations
- The greater the distance between inference and actual observation, the more hypothetical and less meaningful the inference

	What do you know?	What clues did you find?
	What can you conclude?	What can you infer?

#### **Making Inferences**

e.g. a history of night blindness proved to be an effective tool for xerophthalmia screening in Java (Sommer, et.al.), but there 's no guarantee that it will work equally well in India (also in Thailand!).



### How about your proposal?

Research questions? Review literatures Draft the proposal Prepare for the IRB, funding - Checklists :งานบริหารงานวิจัย - PDF files - Registration (www.med.cmu.ac.th/ros)

### -Thank you for your attention





