In asking the right questions, be cautious of confounding by indication

Donald Griesdale, MD, MPH · Philip M. Jones, MD, MSc

Received: 25 May 2018 / Accepted: 25 May 2018 / Published online: 11 June 2018
© Canadian Anesthesiologists' Society 2018

If you are admitted to an intensive care unit (ICU) today, your chances of survival are better than they have ever been. In the past three decades, there has been a consistent reduction in ICU mortality, irrespective of the reason for admission.¹ For example, in 2000, a patient admitted to an ICU in Australia and New Zealand with severe sepsis had a 35% risk of mortality.² This absolute risk of dying had dropped to 18% by 2012. It is hard to point to a single intervention that can account for this marked improvement in outcome. In fact, many of the interventions that were enthusiastically adopted during this time (e.g., intensive insulin therapy, activated protein C, early goal-directed therapy) have subsequently been shown to be ineffective^{3,4} or even harmful.⁵ What then is driving this dramatic decrease in mortality? Rather than a single intervention, these improved outcomes are likely the result of the small incremental benefits from multiple factors and improved processes of care.⁶

The unfulfilled promises of any similarly enthusiastically proposed silver bullet is also apparent in

studies of patients with severe traumatic brain injuries (TBI), where trials of single interventions (e.g., intracranial pressure [ICP] monitoring,⁷ decompressive craniectomy,⁸ therapeutic hypothermia)⁹ have all failed to show improvement in outcomes.

Thus, we read the study by Gerges *et al.* in this issue of the *Journal* with great interest.¹⁰ The authors presented a *post-hoc* analysis of their prior multicentre retrospective cohort study that examined variability in early mortality in patients with a severe TBI admitted to six Canadian ICUs.¹¹ Rather than study one specific intervention, the authors sought to measure the *intensity of care* and its association with all-cause hospital mortality and the incidence of withdrawal of life-sustaining therapies. The interventions that defined intensity of care were characterized as either *TBI specific* or *non-TBI specific*. Examples of TBI-specific interventions included medical (administration of mannitol or hypertonic saline, induced hypothermia), surgical (use of ICP monitoring), and diagnostic (computerized tomography scan, magnetic resonance imaging, or electroencephalography) procedures. Examples of non-TBI-specific interventions included mechanical ventilation, use of certain medications (vasopressors, propofol, neuromuscular blocking agents), and other procedures (percutaneous endoscopic gastrostomy tube insertion or tracheostomy). Intensity of care on a particular day was the cumulative sum of the number of interventions performed. The authors then modelled the intensity of care with either hospital mortality or the withdrawal of life-sustaining therapy. The final models included variables that could confound the relationship between intensity of care and the outcome of interest including: sex, age, absence of pupillary reactivity, and the admission Glasgow Coma Scale (GCS) motor score. The authors showed that increasing intensity

D. Griesdale, MD, MPH (✉)
Department of Anesthesiology, Pharmacology & Therapeutics,
Gordon & Leslie Diamond Health Care Center, University of
British Columbia, Rm 11225 – 2775 Laurel Street, Vancouver,
BC V5Z 1M9, Canada
e-mail: donald.griesdale@ubc.ca

D. Griesdale, MD, MPH
Department of Medicine, Divisions of Critical Care Medicine
and Neurology, University of British Columbia, Vancouver, BC,
Canada

P. M. Jones, MD, MSc
Departments of Anesthesia & Perioperative Medicine and
Epidemiology & Biostatistics, University of Western Ontario,
London, ON, Canada

of care was associated with both a decreased mortality rate (hazard ratio [HR], 0.69; 95% confidence interval [CI], 0.64 to 0.74) and decreased rate of withdrawal of life-sustaining therapy (HR, 0.73; 95% CI, 0.67 to 0.79). The reduced rates of mortality and withdrawal of life-sustaining therapy were seen for both TBI-specific and non-TBI-specific interventions. Nevertheless, as with all observational research, there are limitations inherent to this study design that deserve further consideration. In particular, the results of this study are potentially subject to strong confounding by indication despite the thoughtful modelling used by the authors.

Confounding by indication occurs when the indication for a specific therapy is also a risk factor for the outcome of interest.¹² Several different types of confounding by indication have been described. The classic example is the association between cimetidine use and gastric cancer that was observed in multiple studies in the 1980s.¹³ Understandably, physicians would prescribe cimetidine to patients who presented with dyspepsia, itself a symptom of gastric cancer. This led to a false association between cimetidine use and gastric cancer. This type of confounding by indication is termed *protopathic bias*, which occurs when an intervention (e.g., cimetidine) occurs in response to a symptom of the disease (e.g., gastric cancer).

Another type of confounding by indication is *confounding by severity*. This occurs when a clinician's decision to offer various therapies is linked to the underlying severity of illness. A frequently cited example was the association between calcium channel blockers and the risk of myocardial infarction seen in early observational studies.¹⁴ Nevertheless, this was a false association as patients who received calcium channel blockers tended to have more severe hypertension than patients who did not receive calcium channel blockers. Thus, it was the hypertension itself, rather than the use of calcium channel blockers, that was the driver of the increased risk of myocardial infarction. In particular, observational studies of procedures and therapies are exquisitely susceptible to confounding by indication.¹⁵ Germane to the present study, in patients admitted with a severe TBI, clinicians will make various decisions as to the intensity of therapy based on both measured and unmeasured patient characteristics. If these patient characteristics themselves are risk factors for a poor neurologic outcome, then there is a risk of confounding by severity. For example, a physician may be more likely to administer hypertonic saline with the goal to increase the serum sodium if they believe the patient has a more severe injury. Thus, it may be the severity of injury, rather than the administration of hypertonic saline itself, which is associated with the outcome. Failing to adequately adjust for the severity of illness may lead to a false association between hypertonic

saline and outcome. Furthermore, a physician's own belief of a patient's prognosis will also influence the intensity of interventions applied. For example, if a physician believes that a patient with a TBI is salvageable, they may be more likely to provide more intensive therapies. In contrast, if the physician believes that the patient will likely have a poor outcome regardless of treatment, the physician may provide less intensive therapies. In fact, the cohort used in the current study by Gerges *et al.* was originally designed, in part, to examine the variability in withdrawal of life-sustaining therapy between centres.¹¹ In the original study by Turgeon *et al.*, from which the present data set was derived, 114 of 228 (50%) deaths occurred within the first three days of admission, and the majority of these deaths (73 of 114, 64%) were due to withdrawal of life-sustaining therapy. Importantly, there was marked variability between centres in the proportion of patients whose death occurred following withdrawal of life-sustaining therapy (range, 30–93%). Overall, the authors speculated that the observed variations in mortality between centres were partly due to “physicians’ perception of long-term prognosis and physicians’ practice patterns for recommending withdrawal of life-sustaining therapy”. As a result, there is no doubt that confounding by severity, from both patient characteristics and physician beliefs, plays a major role in a physician's decision to offer various therapies to a particular patient. Thus, it may be imbalances in the patients' characteristics and physicians' beliefs that could be an alternate explanation for the association between the intensity of therapy and outcome. At this juncture, since it seems clear that treatment of TBI patients may partly depend on their doctors' prognostic accuracy, it may be worthwhile for readers to note that even experienced intensive care specialists have substantial difficulty determining patients' prognoses at the time of admission to an ICU. In one large randomized-controlled trial of intensive insulin therapy, intensivists were asked only to enrol patients with an expected length of ICU stay of at least three days. Although this metric may seem to be easily determined by experienced clinicians, the physicians were incorrect 36% of the time.¹⁶

Given that confounding is a paramount concern in the interpretation of observational studies, how can researchers handle confounding by indication? First is to avoid observational designs altogether. Randomized trials are appealing to clinicians and researchers because treatment allocation is done by chance, resulting in a balance of measured and unmeasured confounders. Nevertheless, many research questions cannot be addressed through randomization for ethical or pragmatic reasons. For example, it would be next to impossible to randomize patients who have sustained a severe TBI to two different “intensities” of care. As such, observational studies are a

critical study design to address important questions that are unanswerable by randomized trials. To help minimize confounding by indication, researchers can restrict their cohort to a population that is more likely to be balanced in baseline variables. Additionally, researchers will often try to address confounding by indication by performing regression adjustment on known confounders. The study by Gerges *et al.* used both of these strategies. First, the cohort was restricted to those patients with a severe TBI (GCS ≤ 8) to try and make the cohort more homogeneous at baseline. Second, the authors performed multivariable regression adjusting for known confounders: age, sex, absence of pupillary reactivity, and motor GCS. Nevertheless, regression adjustment fails to consider *unmeasured confounders*, which themselves may influence a physician's decision to offer specific therapies. There is no doubt that physicians will base their intensity of treatment on their own personal beliefs, as well as many other patient characteristics that could not possibly be included in a multivariable statistical model.

This discussion is not meant to minimize the important contribution presented by Gerges *et al.* Characterizing the intensity of therapy is a much more important research question than simply trying to determine the attributable effect of a single intervention. The implication, of course, is that clinicians who provide more "care" can improve the outcomes in their patients with a severe TBI. This may be an important first step to address the paradox by which consolidation of care in specialized centres, often with more intensity of monitoring, leads to improved outcomes, whereas individual interventions have little effect on outcome.¹⁷ Second, the authors have detailed data on the dose and timing of the interventions. These informative longitudinal data are often lacking from observational studies. Importantly, intensity of care included both TBI and non-TBI interventions, which is meaningful as the entirety of care is influential on outcome rather than simply interventions specifically targeting the TBI. Third, their study included patients from across Canada, helping to increase external validity when interpreting the results. Lastly, despite the aforementioned limitations, the authors perform a robust statistical analysis allowing for the time-varying nature of the intensity of care.

In conclusion, studies like the one presented by Gerges *et al.* are finally asking the "right" questions. Rather than focusing on single interventions, they are addressing processes of care, an area of inquiry that is likely to lead to more meaningful improvements in patient outcomes. Nevertheless, to properly interpret the results, readers need to be cognizant of confounding by indication, a bias that is inherent to the observational design.

En posant les bonnes questions, faites attention aux biais d'indications

Vos chances de survie n'ont jamais été aussi bonnes si vous êtes admis(e) aujourd'hui dans une unité de soins critiques (USC). Il y a eu, au cours des trois dernières décennies, une réduction régulière de la mortalité en USC, quel que soit le motif de l'admission.¹ Ainsi, un patient admis en l'an 2000 dans une USC australienne ou néo-zélandaise pour sepsis sévère avait un risque de mortalité de 35 %.² Ce risque absolu de décès était tombé à 18 % en 2012. Il est difficile de pointer une seule intervention susceptible d'expliquer cette nette amélioration des résultats. En fait, de nombreuses interventions, adoptées avec enthousiasme pendant cette période (par exemple, l'insulinothérapie intensive, la protéine C activée, les thérapies ciblées précoces [*early goal-oriented therapy*]), se sont avérées ultérieurement inefficaces,^{3,4} voire nocives.⁵ Qu'est-ce qui sous-tend alors cette impressionnante baisse de la mortalité? Plutôt que de rechercher une intervention unique, ces meilleurs résultats sont probablement la conséquence du cumul de petits gains tirés de multiples facteurs et meilleurs processus de soins.⁶

Les promesses non tenues de solutions miracles, toutes proposées avec un égal enthousiasme, apparaissent aussi dans les études portant sur des patients ayant des lésions cérébrales traumatiques (LCT) pour lesquels les essais d'interventions uniques (par exemple, le contrôle de la pression intracrânienne [PIC],⁷ la craniectomie de décompression,⁸ l'hypothermie thérapeutique)⁹ ont tous échoué à améliorer le devenir des patients.

Nous avons donc lu avec le plus grand intérêt l'étude de Gerges *et coll.* dans ce numéro du *Journal*.¹⁰ Les auteurs présentent une analyse *post-hoc* de leur précédente étude de cohorte multicentrique rétrospective qui analysait la variabilité de la mortalité précoce chez des patients admis dans six USC canadiennes pour des LCT sévères.¹¹ Plutôt que d'étudier une intervention spécifique, les auteurs ont cherché à mesurer l'*intensité des soins* et leur association avec la mortalité hospitalière toutes causes confondues et l'arrêt des thérapies essentielles au maintien de la vie. Les interventions définissant l'intensité des soins ont été classées en *spécifiques des LCT* ou *non spécifiques des LCT*. Parmi les interventions spécifiques des LCT, on peut citer des procédures médicales (administration de mannitol ou de solution saline hypertonique), chirurgicales (utilisation du monitoring de la PIC) et diagnostiques (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique ou électroencéphalographie). Parmi les interventions non spécifiques des LCT, on peut citer la ventilation

mécanique, l'utilisation de certains médicaments (vasopresseurs, propofol, bloqueurs neuromusculaires) et d'autres procédures (insertion de gastrostomie par voie endoscopique [GPE] percutanée ou trachéotomie). L'intensité des soins au cours d'une journée donnée était la somme cumulée du nombre d'interventions réalisées. Les auteurs ont ensuite modélisé l'intensité des soins par rapport à la mortalité hospitalière ou à l'arrêt des thérapies essentielles au maintien de la vie. Les modèles retenus ont inclus des variables capables de distinguer les rapports entre l'intensité des soins et les résultats recherchés, notamment : le sexe, l'âge, l'absence de réflexe pupillaire et le score moteur de Glasgow (GCS - Glasgow coma scale) à l'admission dans l'USC. Les auteurs ont montré que l'augmentation de l'intensité des soins était associée à une baisse du taux de mortalité (rapport de risque [RR] : 0,69; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,64 à 0,74) et à une baisse de l'arrêt des traitements essentiels au maintien de la vie (RR : 0,73; IC à 95 % : 0,67 à 0,79). La baisse des taux de mortalité et d'arrêt des traitements essentiels au maintien de la vie a été observée pour les interventions spécifiques ainsi que pour les interventions non spécifiques des LCT. Néanmoins, comme pour toute étude observationnelle, il y a des limites inhérentes au plan de cette étude qui méritent qu'on s'y arrête. Les résultats de l'étude, en particulier, sont sujets à d'importants biais d'indication en dépit de la modélisation réfléchie utilisée par les auteurs.

Un biais d'indication survient quand l'indication d'un traitement spécifique constitue aussi un facteur de risque pour le résultat recherché.¹² Plusieurs types de biais d'indication ont été décrits. L'exemple classique est l'association entre l'utilisation de cimétidine et le cancer gastrique observée dans de nombreuses études au cours des années 1980.¹³ On peut facilement comprendre que les médecins prescrivent de la cimétidine à des patients présentant une dyspepsie qui est elle-même un symptôme de cancer gastrique. Cela a entraîné une fausse association entre l'utilisation de la cimétidine et le cancer gastrique. Ce type de biais d'indication est appelé *biais protopathique* que l'on rencontre quand une intervention (en l'occurrence la cimétidine) survient en réponse à un symptôme de maladie (dans ce cas le cancer de l'estomac).

Un autre type de biais d'indication est le *facteur confondant par sévérité*. Cela se voit quand la décision d'un clinicien de proposer différents traitements est liée à la sévérité sous-jacente de la maladie. L'association entre bloqueurs des canaux du calcium et le risque d'infarctus du myocarde, vue dans les premières études observationnelles est un exemple souvent cité.¹⁴ Il s'agissait en fait d'une fausse association dans la mesure où les patients recevant des bloqueurs des canaux du calcium tendaient à avoir une hypertension plus sévère que ceux qui n'en recevaient pas.

Ainsi, c'était l'hypertension, plutôt que l'utilisation des bloqueurs des canaux du calcium qui sous-tendait l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Les études observationnelles de procédures et traitements sont donc tout spécialement sensibles aux biais d'indication.¹⁵

Dans l'étude qui nous intéresse, les cliniciens prendront diverses décisions concernant l'intensité du traitement en fonction de caractéristiques mesurées et non mesurées chez les patients admis pour des lésions cérébrales traumatiques sévères. Si, en elles-mêmes, les caractéristiques des patients sont des facteurs de risque d'une mauvaise évolution neurologique, il existe un biais de sévérité. Un médecin pourrait être plus susceptible d'administrer une solution saline hypertonique dans le but d'augmenter le taux de sodium sérique s'il estime que le patient a une lésion plus sévère. C'est donc peut-être la sévérité de la lésion plutôt que l'administration de la solution saline hypertonique qui est associée à l'évolution. L'absence d'ajustement adéquat de la sévérité de la maladie peut aboutir à une fausse association entre l'administration de solution saline hypertonique et l'évolution. De plus, l'opinion personnelle d'un médecin sur le pronostic d'un patient aura également une influence sur l'intensité des interventions réalisées. Si un médecin estime qu'un patient ayant une lésion cérébrale traumatique a des chances d'être sauvé, il sera plus susceptible d'utiliser des traitements plus intensifs. À l'opposé, si le médecin estime que l'évolution du patient sera probablement défavorable, quel que soit le traitement, le médecin pourrait mettre en œuvre un traitement moins intensif. En fait, la cohorte utilisée dans l'étude actuelle de Gerges *et coll.* a été initialement conçue, en partie, pour étudier la variabilité de l'arrêt des thérapies essentielles au maintien de la vie entre différents centres.¹¹ Dans l'étude initiale de Turgeon *et coll.*, dont sont tirées les données actuelles, il y a eu 114 décès sur les 228 patients (50 %) dans les trois premiers jours d'hospitalisation et la majorité de ces décès (73 sur 114, 63 %) était secondaires à l'arrêt des thérapies de maintien de la vie. Il est important de constater la variabilité marquée entre les centres pour la proportion de décès des patients survenus après l'arrêt des thérapies essentielles au maintien de la vie (écart de 30 % à 93 %). Les auteurs ont spéculé que les variations de mortalité observées entre les centres étaient en partie dues à la « perception des médecins sur le pronostic à long terme et sur les caractéristiques de leur pratique pour recommander l'arrêt des traitements de maintien de la vie ». Par conséquent, il ne fait pas de doute qu'un biais de sévérité basé sur les caractéristiques des patients et l'opinion des médecins joue un rôle majeur dans la décision de ces derniers de proposer des traitements différents pour un patient donné. Ce sont donc peut-être les déséquilibres entre les caractéristiques des patients et les opinions de médecins qui pourraient expliquer

autrement l'association entre l'intensité du traitement et la survie. À ce stade, dans la mesure où il semble clair que le traitement des patients présentant des lésions cérébrales traumatiques dépend en partie de l'exactitude du pronostic posé par leurs médecins, les lecteurs pourront noter avec intérêt combien les spécialistes même expérimentés en soins intensifs peuvent éprouver de la difficulté à déterminer le pronostic de patients au moment de leur arrivée en USC. Dans une grande étude randomisée contrôlée sur l'insulinothérapie intensive, on a demandé aux intensivistes de ne recruter que des patients dont la durée attendue de séjour un USC serait d'au moins trois jours. Bien que ce critère puisse sembler facile à déterminer par des cliniciens expérimentés, leur décision a été erronée dans 36 % des cas.¹⁶

Considérant qu'un facteur confondant est un élément de préoccupation absolument majeur dans l'interprétation des études observationnelles, comment les chercheurs peuvent-ils gérer les biais d'indication? La première solution consiste, d'une manière générale, à éviter le plan d'étude observationnelle. Les études randomisées sont attrayantes pour les cliniciens et chercheurs parce que l'attribution du traitement se fait au hasard, entraînant un équilibre des facteurs confondants mesurés et non mesurés. Néanmoins, il est impossible de répondre à nombreuses questions de recherche par la randomisation pour des raisons éthiques ou pragmatiques. On ne pourrait quasiment pas, par exemple, randomiser des patients ayant subi des LCT sévères dans deux groupes « *d'intensités différentes* » de soins. Les études observationnelles représentent donc un plan d'étude essentiel pour répondre aux questions importantes auxquelles il n'est pas possible de répondre au moyen d'essais randomisés. Pour contribuer à diminuer les biais d'indication, les chercheurs peuvent limiter leurs cohortes à des populations qui sembleraient avoir des variables mieux équilibrées à l'inclusion. De plus, ils essaieront souvent de résoudre les biais d'indication en effectuant un ajustement par régression sur les facteurs confondants connus. L'étude de Gerges *et coll.* a utilisé ces deux stratégies. Tout d'abord, la cohorte a été limitée aux patients ayant une LCT sévère (score de Glasgow ≤ 8) pour tenter de rendre la cohorte plus homogène au départ. Les auteurs ont ensuite réalisé un ajustement par régression multifactorielle pour les facteurs confondants connus : l'âge, le sexe, l'absence de réflexe pupillaire et le score de Glasgow moteur. L'ajustement par régression ne peut cependant pas prendre en compte les *facteurs confondants non mesurés* qui peuvent pourtant influencer les choix thérapeutiques des médecins. Il ne fait

pas de doute que les médecins baseront l'intensité de leur traitement sur leur opinion personnelle ainsi que sur de nombreuses autres caractéristiques du patient qu'il serait impossible d'inclure dans un modèle statistique multifactoriel.

Cette discussion n'a pas pour objectif de minimiser l'importante contribution présentée par Gerges *et coll.* La détermination de l'intensité de la thérapie est un sujet de recherche beaucoup plus important qui dépasse la simple tentative d'attribution d'un effet à une intervention unique. Bien sûr, cela implique que les médecins qui fournissent davantage de « soins » peuvent améliorer l'évolution de leurs patients présentant une LCT sévère. Cela pourrait être une première étape importante pour résoudre le paradoxe selon lequel une intégration des soins dans des centres spécialisés, souvent avec une surveillance plus intensive, aboutit à un meilleur résultat, alors que les interventions individuelles n'ont que peu d'effet sur l'évolution.¹⁷ Deuxièmement, les auteurs disposent de données détaillées sur les doses et les horaires des interventions. Ces renseignements longitudinaux manquent souvent dans les études observationnelles. De façon importante, les données sur l'intensité des soins ont porté sur des interventions spécifiques et non spécifiques de LCT, ce qui a du sens, car la globalité des soins a une influence sur l'évolution, plutôt que les seules interventions visant les LCT. Troisièmement, l'étude a inclus des patients venant de tout le Canada, contribuant à accroître la validité externe de l'étude pour l'interprétation des résultats. Enfin, en dépit des limites citées précédemment, les auteurs ont effectué une analyse statistique solide prenant en compte la nature variable dans le temps de l'intensité des soins.

Pour conclure, des études comme celle de Gerges *et coll.* posent finalement les « bonnes » questions. Plutôt que de se concentrer sur des interventions uniques, ils abordent les processus de soins, un domaine de recherche qui est susceptible de mener à des améliorations plus significatives sur l'évolution des patients. Mais, pour en interpréter correctement les résultats, les lecteurs doivent comprendre les biais d'indication, un type de biais inhérent au plan des études observationnelles.

Conflicts of interest None declared.

Author Contributions This submission was handled by Dr. Hilary P. Grocott, Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Conflits d'intérêts Aucun déclaré.

Contributions des auteurs Cet article a été traité par le Dr Hilary P. Grocott, Rédacteur en chef, *Journal canadien d'anesthésie*.

References

1. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care* 2013; 17: R81.
2. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311: 1308-16.
3. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370: 1683-93.
4. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2013; 366: 2055-64.
5. NICE-SUGAR Investigators, Finfer S, Chittock DR et al (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283-1297.
6. Hutchings A, Durand MA, Grieve R, et al. Evaluation of modernisation of adult critical care services in England: time series and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2009; 339: b4353.
7. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012; 367: 2471-81.
8. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2016; 375: 1119-30.
9. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2015; 373: 2403-12.
10. Gerges PR, Moore L, Leger C, Lauzier F, et al (2018) Intensity of care and withdrawal of life-sustaining therapies in severe traumatic brain injury patients: a post-hoc analysis of a multicentre retrospective cohort study. *Can J Anesth* 65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1171-6>
11. Turgeon AF, Lauzier F, Simard JF, et al. Mortality associated with withdrawal of life-sustaining therapy for patients with severe traumatic brain injury: a Canadian multicentre cohort study. *CMAJ* 2011; 183: 1581-8.
12. Salas M, Hofman A, Stricker BH. Confounding by indication: an example of variation in the use of epidemiologic terminology. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 981-3.
13. Walker AM. Confounding by indication. *Epidemiology* 1996; 7: 335-6.
14. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
15. Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, Alter DA, Gottlieb DJ, Vermeulen MJ. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. *JAMA* 2007; 297: 278-85.
16. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
17. Kramer AH, Zygun DA. Do neurocritical care units save lives? Measuring the impact of specialized ICUs. *Neurocrit Care* 2011; 14: 329-33.