

文獻評讀-RCT

2015全國推廣實證醫學工作坊(樂生療養院)

新光醫院病理檢驗科 陳正杰

什麼是評讀？

- 文獻評讀是一個詳細且具系統性的檢視過程，目的為判定研究的可信性、價值與應用性。

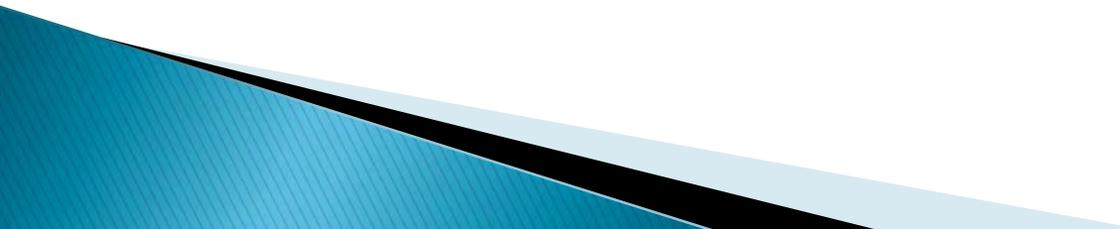
Critical appraisal is the process of carefully and systematically examining research to judge its trustworthiness, and its value and relevance in a particular context.



回答各種臨床問題，各有最適當的研究設計

| 臨床問題 | 研究設計 |
|----------|----------------------------------|
| 診斷性檢驗或檢查 | 前瞻性、盲化、與黃金標準進行比較之橫斷性研究 |
| 預後 | 世代性研究 > 病例對照研究 > 病例系列研究 |
| 病因/傷害 | 世代性研究 > 病例對照研究 > 病例系列研究 |
| 治療 | 隨機對照試驗 > 世代性研究 > 病例對照研究 > 病例系列研究 |
| 預防 | 隨機對照試驗 > 世代性研究 > 病例對照研究 > 病例系列研究 |

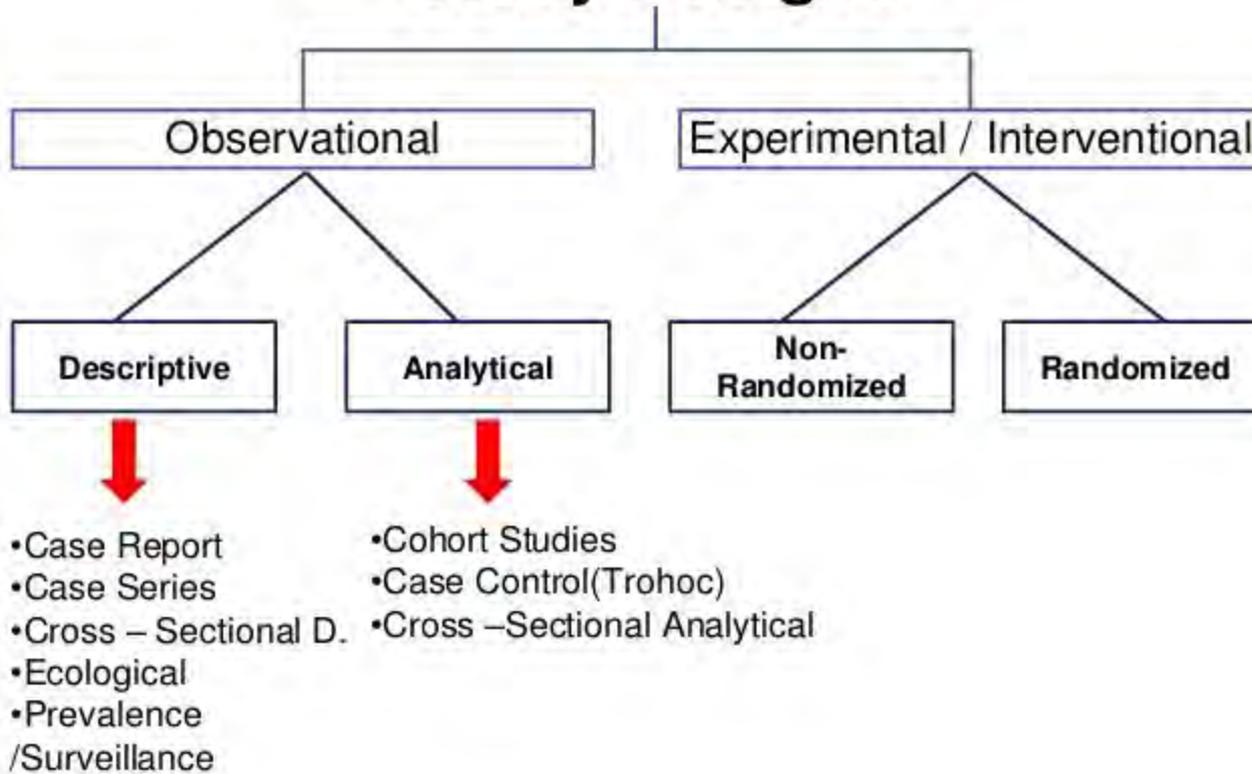
為何要評讀（critical appraisal）？

- 評估文獻品質與效度。
 - 臨床實務上的應用性。
 - 執行系統性文獻回顧中的一部份。
- 

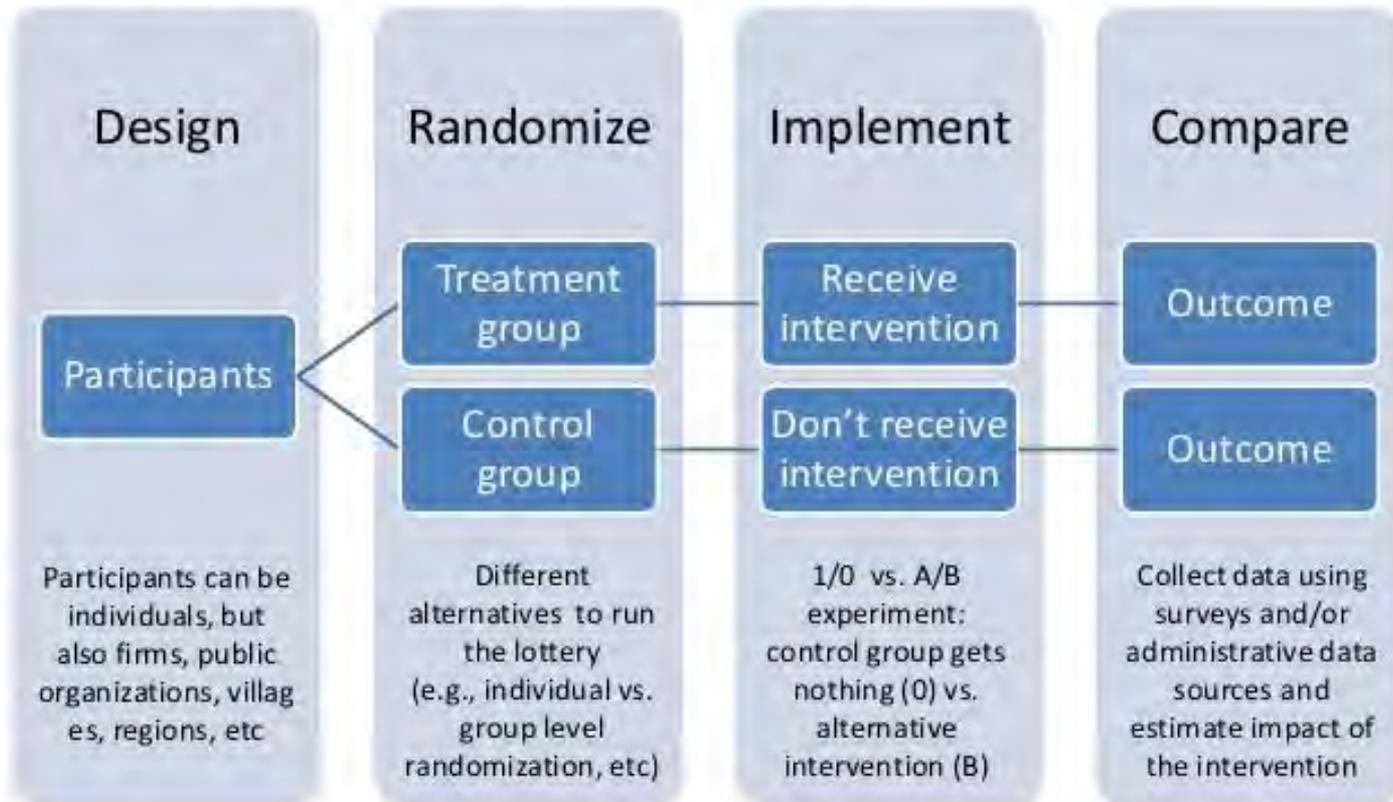
證據等級



Study Designs



What is a randomized controlled trial?



Participants are randomly placed in a "treatment" group and a "control" group, and the impact of the treatment estimated comparing the behaviour and outcomes of both of them

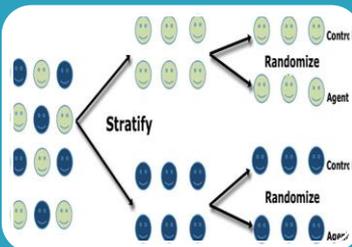


隨機分派(Randomization)



簡單隨機分派(Simple Randomization)

- 丟銅板
- 亂數



分層隨機分派(Stratified Randomization)

- 重要的預後因子在兩組間必須平衡
- 年齡、性別、地域、術前化療



區塊隨機分派(Blocked Randomization)

- 確保兩組間人數同，每一塊中受試者數目則應被總治療組數除盡。
- AABB, BABA, ABBA,

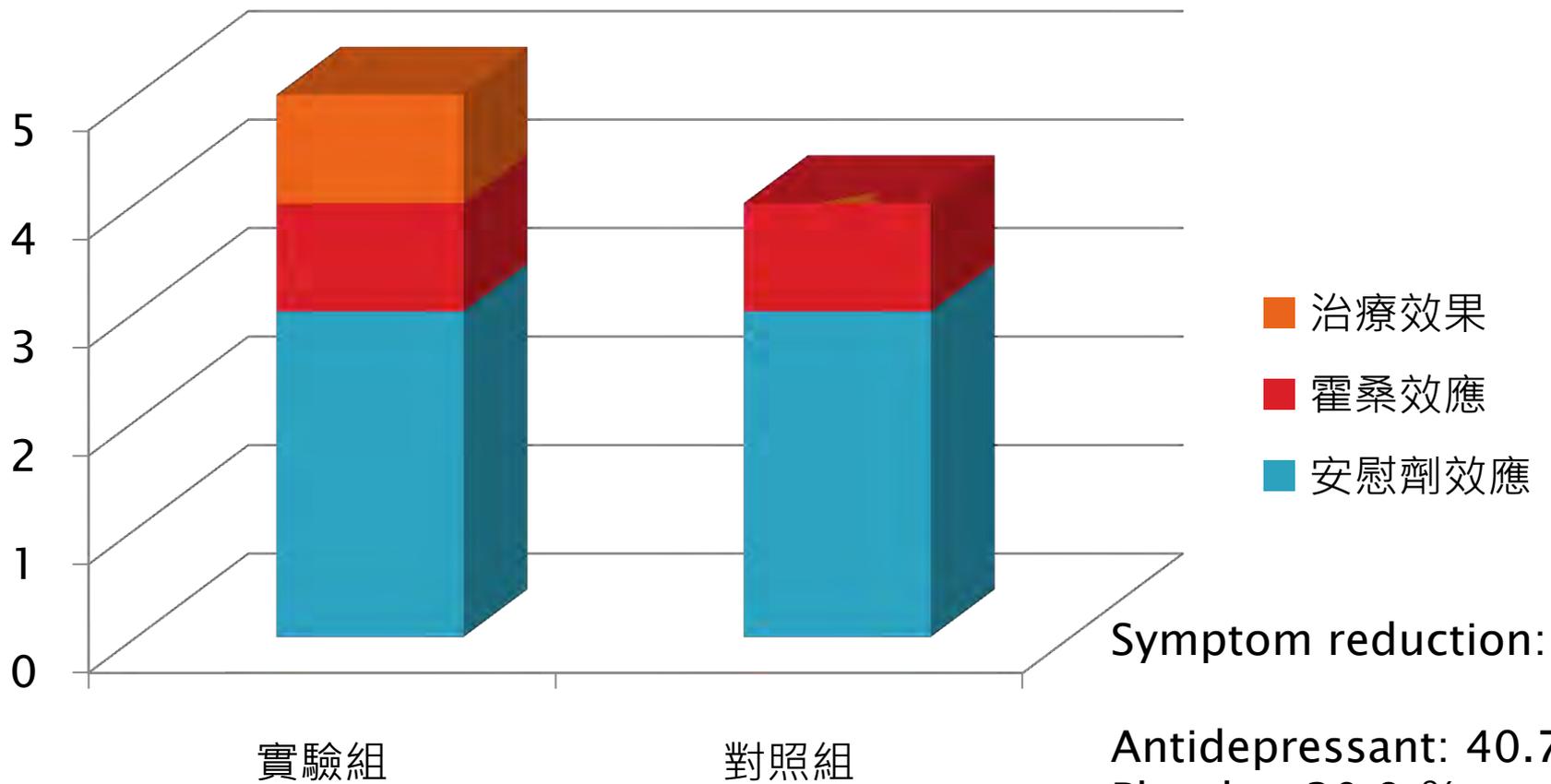
對照組的目的

- ▶ 消除安慰劑效應
- ▶ 消除霍桑效應



Henry Beecher discovered the placebo effect as a medic in World War II. After running out of pain-killing morphine, he replaced it with a simple saline solution but continued telling the wounded soldiers it was morphine to calm them. To his surprise, almost half of the soldiers reported that the inert saline solution actually reduced or erased their pain.

<http://www.brainfacts.org/sensing-thinking-behaving/mood/articles/2012/the-power-of-the-placebo/>



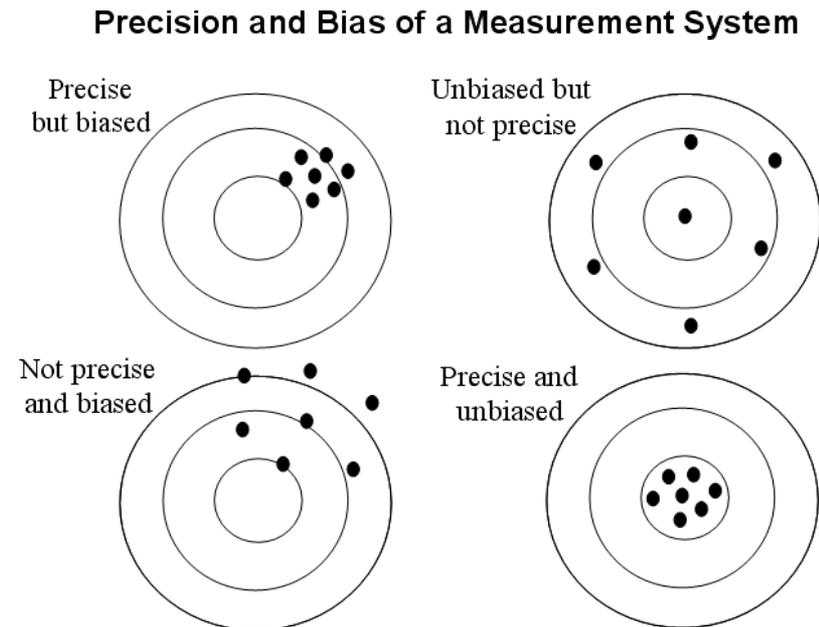
Antidepressant: 40.7 %
 Placebo: 30.9 %

治療型研究評估效度之重要項目

- ① 隨機化(randomization)
- ② 分派隱匿(allocation concealment)
- ③ 基本條件相似(baseline similarity)
- ④ 意圖治療分析(intention-to-treat)
- ⑤ 完整追蹤(Follow-up complete)
- ⑥ 盲性判讀(Blinding)

偏差(bias)

- ▶ 定義：對於正確狀況（事實）的系統性偏移，也就是研究結果與事實間的距離。
- ▶ 影響研究的有效性（ validity ）
- ▶ 進而影響到讀者是否相信這些研究結果
- ▶ 信度：精確度（ precision）
- ▶ 效度：準確度（ accuracy ）



評讀文獻的三要素

Validity (效度)

- 是否隨機分派
- 是否分派隱匿、病人追縱是否完整
- 分析病人用意圖治療分析或是實際治療分析、盲性分析

Impact (影響)

- 結果為何
- 治療效果多大 (NNT, NNH, RR, RD)
- 治療結果有多精準 (95%CI的寬或窄)

Applicability (應用性)

- 文獻中的受試者與病人差異性大嗎？
- 醫療機構有提供此治療方式嗎？
- 病人接受治療後是否利大於弊？

Validity(效度)

- ▶ **RAMMbo**
- ▶ **Representative** 研究樣本是否具有代表性？
 - **Random selection**
- ▶ **Allocation** 試驗分組
 - 病人的治療是否隨機分派**Random**?
 - 隨機分配過程是否隱匿**concealment**?
 - 兩組在治療開始時的**baseline**是否相似？
- ▶ **Maintenance** 維持
 - 對照組與實驗組是否被同等對待?
 - 是否所有的病人都被放到原先分派的組別中做分析? 意圖治療分析(**Intention-to-treat analysis, ITT**)
 - 是否追蹤夠久和完整**follow-up**
- ▶ **Measurements** 結果測量
 - 病患、醫護人員、研究員是否對治療不知情(**blinded**)?
 - 測量是否客觀(**objective**)及標準化?

常用的評讀工具

CEBM



CONSORT



CASP



Jadad Scale

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials





| | iPhone 6 | iPhone 6 Plus | iPhone 5s | HTC One M8 | Galaxy Note 4 | Galaxy S5 | Xperia Z3 |
|---------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| 尺寸 (吋) | 5.44 x 2.64 x 0.27 | 6.22 x 3.06 x 0.28 | 4.87 x 2.31 x 0.3 | 5.76 x 2.78 x 0.37 | 6.04 x 3.09 x 0.33 | 5.59 x 2.85 x 0.32 | 5.75 x 2.83 x 0.29 |
| 重量 (g) | 129 | 172 | 112 | 160 | 176 | 145 | 152 |
| 螢幕 | 4.7 吋 1334 x 750 Retina HD Display | 5.5 吋 1920 x 1080 Retina HD Display | 4 吋 1136 x 640 Retina Display | 5 吋 1920 x 1080 Super LCD 3 | 5.7 吋 2560 x 1440 Super AMOLED | 5.1 吋 1920 x 1080 Super AMOLED HD | 5.2 吋 1920 x 1080 IPS LCD |
| 每吋像素點 | 326ppi | 401ppi | 326ppi | 441ppi | 515ppi | 432ppi | 424ppi |
| 流動數據 | LTE-A | LTE-A | LTE | LTE | LTE-A | LTE | LTE |
| 處理器 | A8 | A8 | A7 | Snapdragon 801 2.3GHz 四核 | Snapdragon 805 2.7GHz 四核 / Exynos 5433 1.3GHz 八核 | 2.5GHz 四核 | Snapdragon 801 2.5GHz 四核 |
| RAM | 未知 | 未知 | 1GB | 2GB | 3GB | 2GB | 3GB |
| 相機 | 800 萬像 | 800 萬像 | 800 萬像 | 400 萬像 (UltraPixel) | 1,600 萬像 | 1,600 萬像 (可拍 4K 影片) | 2,070 萬像 (可拍 4K 影片) |
| 前置鏡頭 | 120 萬像 | 120 萬像 | 120 萬像 | 500 萬像 | 370 萬像 | 210 萬像 | 220 萬像 |
| 儲存 | 16 / 64 / 128GB | 16 / 64 / 128GB | 16 / 32 / 64GB | 16 / 32GB | 32 GB + 最多 128GB microSD | 16 / 32GB + 最多 64GB microSD | 16 / 32GB + 最多 128GB microSD |
| 電池 | 未知 | 未知 | 1,440 mAh | 2,600 mAh | 3,220mAh | 2,800 mAh | 3,100 mAh |
| 系統 | iOS 8 | iOS 8 | iOS 8 | Android 4.4 KitKat + Sense 6 | Android 4.4 KitKat + Samsung 界面 | Android 4.4 KitKat + Samsung 界面 | Android 4.4 KitKat + Sony 界面 |
| 其他 | -Touch ID 指紋掃瞄 -雙閃光燈 -NFC | -Touch ID 指紋掃瞄 -雙閃光燈 -NFC | -Touch ID 指紋掃瞄 -雙閃光燈 | -立體聲前置雙喇叭 | -S Pen 觸控筆 | -防水防塵 -指紋掃瞄 -心跳感應器 | -防水防塵 -立體聲前置雙喇叭 |

練習範例



Evidence-based interdisciplinary knowledge for high acuity and critical care

Transparent Film Dressing vs Pressure Dressing After Percutaneous Transluminal Coronary Angiography

Stacie Mcle, Trisha Petite, Lori Pride, Donna Leeper and C. Lynne Ostrow

Am J Crit Care. 2009;18: 14-20 doi: 10.4037/ajcc2009949

© 2009 American Association of Critical-Care Nurses

Published online <http://www.ajcconline.org>

Personal use only. For copyright permission information:

http://ajcc.aacnjournals.org/cgi/external_ref?link_type=PERMISSIONDIRECT



R病人分派到治療是否隨機？

什麼是最好的？

1. 『中央電腦隨機』是理想且常使用在多中心的試驗。
2. 分組隱匿的機制concealment: 執行隨機分組的機制(例如依序標號的容器)，描述隱匿序號直到分組完成的過程。

文章中哪裡可以找到資訊

在『method』找是否有說明病人如何被分派到各組，有否被隱匿的隨機分派？

這篇文章: 是 否 不清楚

建議：

Methods

In this 3-arm experimental design, participants were randomly assigned to 1 of 3 dressing conditions:

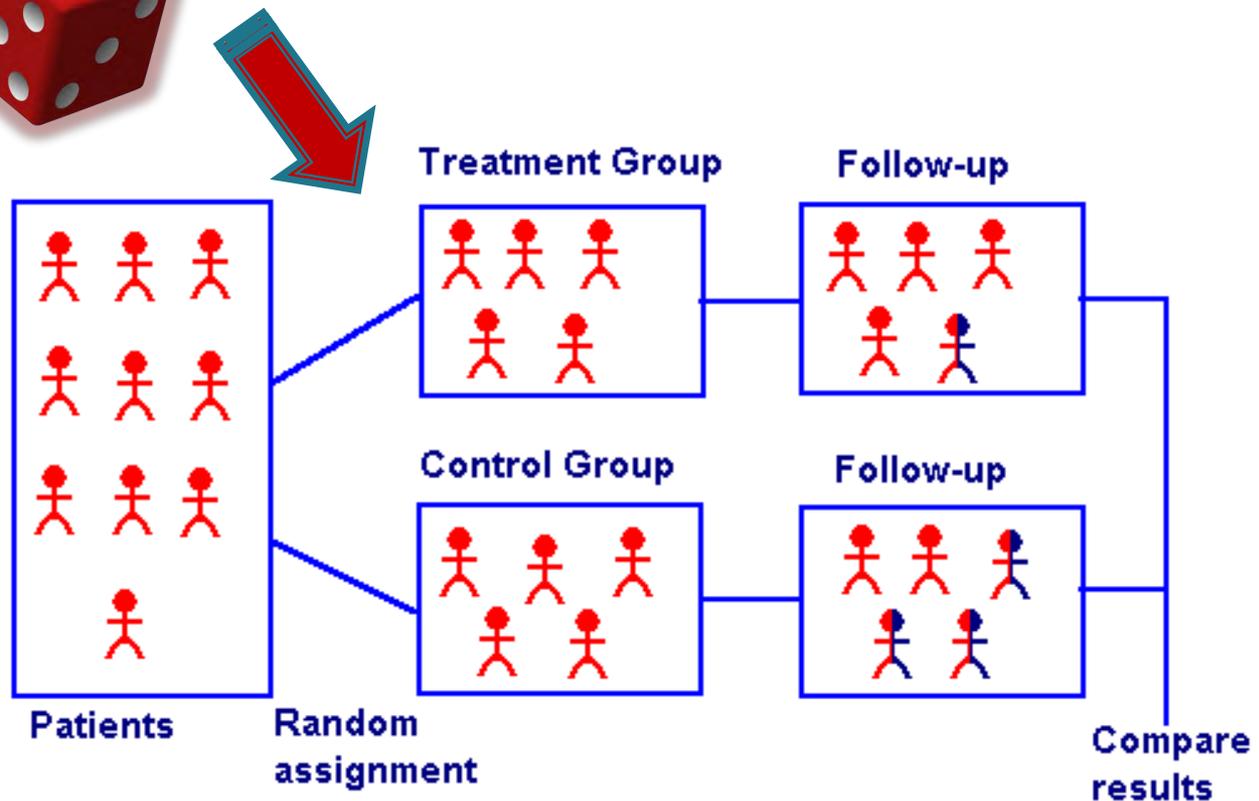
1. Pressure dressing: 4-in (10-cm) Elastikon (Johnson & Johnson, New Brunswick, New Jersey) elastic tape (3 pieces, each about 10-12 in [25-30 cm] long) secured over 1 box of 4 x 4-in (10 x 10-cm) gauze sponges
2. Transparent film dressing: Opsite IV3000 Standard (Smith & Nephew, London, England), a 4 x 5½-in (10 x 14-cm) transparent dressing applied over one 2 x 2-in (5 x 5-cm) gauze sponge
3. Adhesive bandage: Flexible

Ease of groin assessment was greater with both the transparent film dressing and

Randomized Controlled Trial



balanced *prognostic factor*



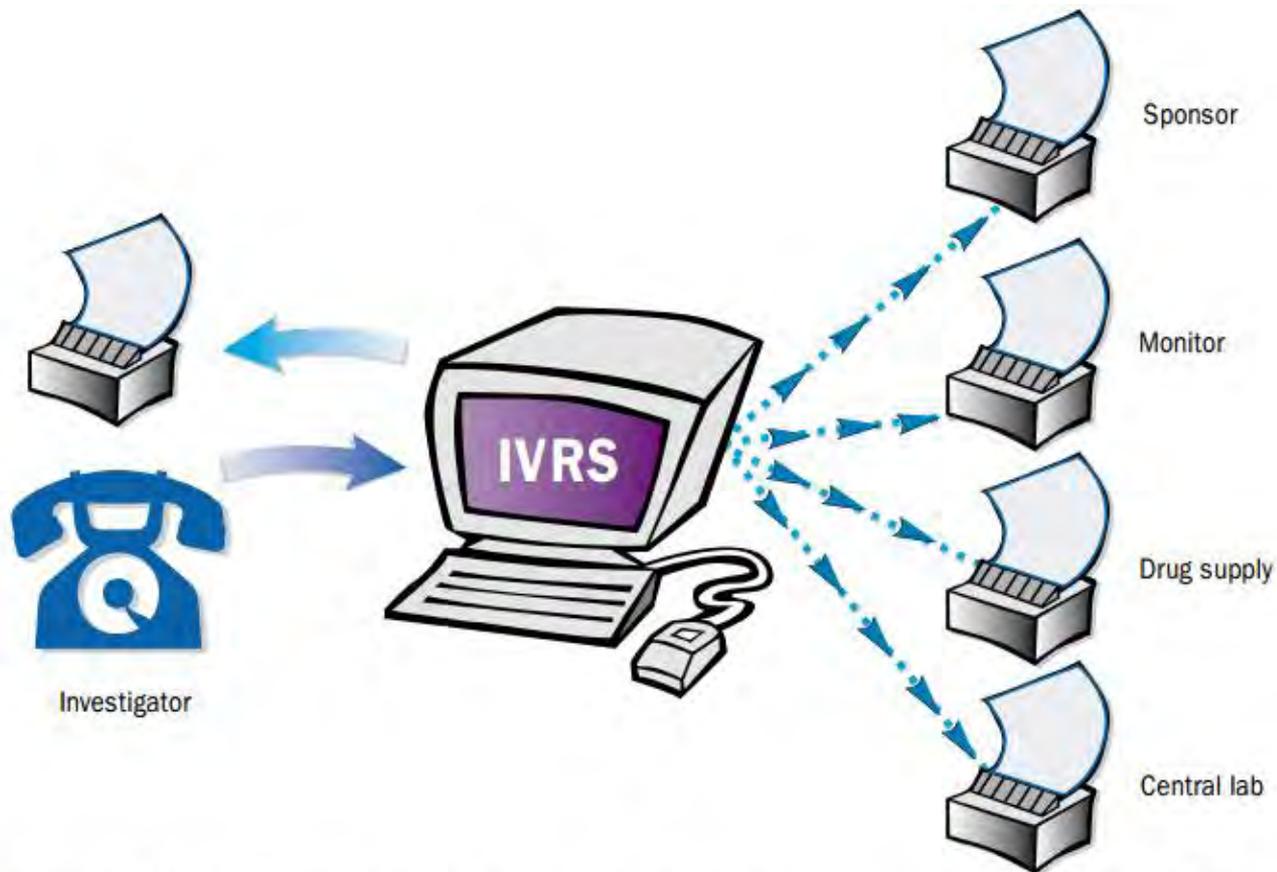


Figure 3. Users interact with an interactive voice response system by pressing keys on standard touch-tone telephones in response to prerecorded voice requests.

<http://www.iddi.com/images/uploaded/Centralized%20Treatment%20Allocation%20MB.pdf>



R試驗開始各組條件是否相似？

什麼是最好的？

假使進行隨機化的過程，各組的條件應該是相似的，各組間越相似越好。應該有些指標(例如p值)顯示各組間是否有不同產生顯著的差異。

文章中哪裡可以找到資訊

在『結果Results』應有基本資料表比較隨機分派的各組，一些可能會影響結果的變項（如年紀、危險因子等）。假如沒有，可能在結果的第一段落，可能會描述各組間相似。

這篇文章: 是 否 不清楚

建議：

A是否所有進入試驗的病人都納入計算？是否組間的分析都以當初被隨機分派的組別來分析？

什麼是最好的？

追蹤的流失率應該盡量減少，最好少於20%，無論如何，假如少數病人就會影響結果，那麼甚至只有很少的流失率，也會使結果產生偏誤，病人組間的分析應以當初被隨機分派的組別來分析

『治療意向分析』。

文章中哪裡可以找到資訊

『結果Results』的部分，應該說明多少病人被隨機分派（如基本資料表）和多少病人實際被包含在這個分析中。你必須去閱讀結果的部分去釐清流失的人數和理由。

這篇文章: 是 否 不清楚

建議：



- ▶ **研究對象是否被適當分成實驗組和對照組？**
 - 研究對象是否真的被隨機分派？
 - 是否有描述隨機分派的方式？是否注意到平衡性？如分層分派 (stratification)？
 - 兩組間是否有差異？在研究中有無被題出？

練習範例

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 12, 2012

VOL. 366 NO. 2

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D.,
Young-Hyuck Im, M.D., Laslo Roman, M.D., José Luiz Pedrini, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D.,
Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benyunes, M.D., Graham Ross, F.F.P.M.,
and Sandra M. Swain, M.D., for the CLEOPATRA Study Group*



METHODS

STUDY DESIGN

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial involving patients with

N ENGL J MED 366;2 NEJM

Patients were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to receive placebo plus trastuzumab (Herceptin, F. Hoffmann–La Roche/Genentech) plus docetaxel or pertuzumab (F. Hoffmann–La Roche/Genentech) plus trastuzumab plus docetaxel. Randomization was performed with the use of an interactive voice-response system, with stratification according to geographic region (Asia, Europe, North America, or South America) and prior treatment status (prior adjuvant or neoadjuvant chemotherapy vs. none).