

# 實證醫學種子師資培訓工作坊

2014年3月23日

2014全國推廣實證醫學工作坊(台中場)

## RCT文獻評讀

陽明大學醫學系內科學 吳俊穎 教授

東海大學法研所、中興大學生科所、中國醫大臨床所 教授

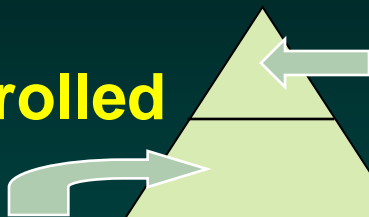
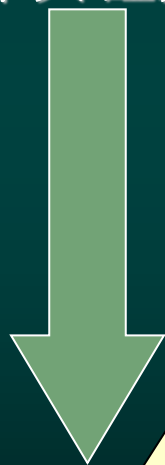
台中榮民總醫院 胃腸科 主治醫師

# The Evidence Pyramid

I. Randomized Controlled Studies (RCT)

I. Randomized Controlled Double Blind Studies

研究設計與證據強度



II. Cohort studies

III. Case Control Studies

IV. Case series/ Reports

V. Ideas, Editorials, Opinions

V. Animal research

V. In vitro (test tube) research



統計方法  
Meta-analysis  
圖示結果  
Forest plot

Meta - analysis

From: Oxford Center for EBM

\*Hierarchy of evidence: arranges study designs by their susceptibility to bias. (Level I~V)

# 研究類型

- 實驗性研究

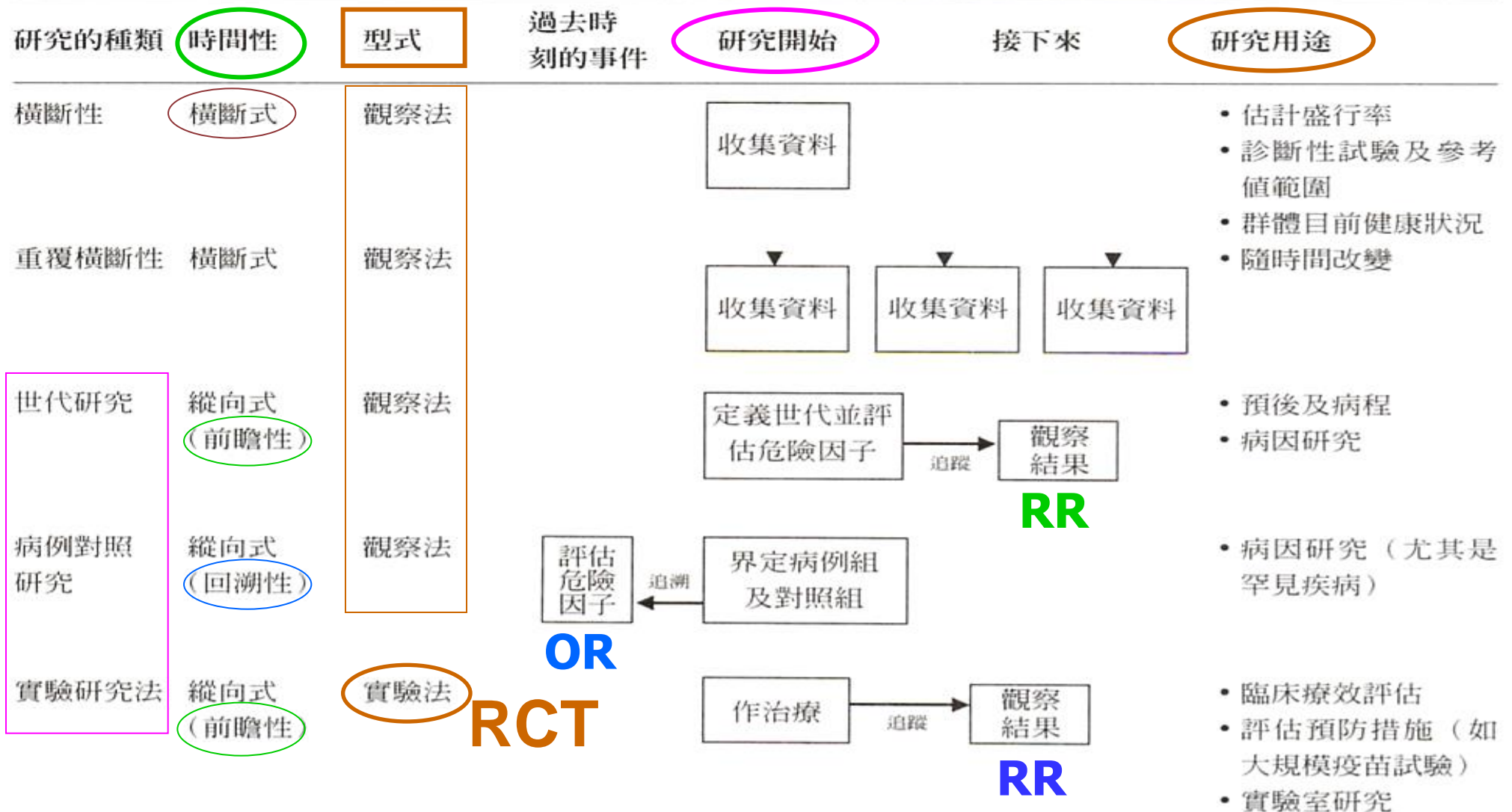
	生物醫學上的層次	研究重點	可控制條件
in vitro (生體外研究)	分子生化	實驗室技術	+++
in vivo (生體內研究)	生理機轉	理論與測量	++
clinical trial (臨床試驗)	臨床	療效(efficacy)	+
community trial (社區試驗)	社區	有效(effectiveness)	-

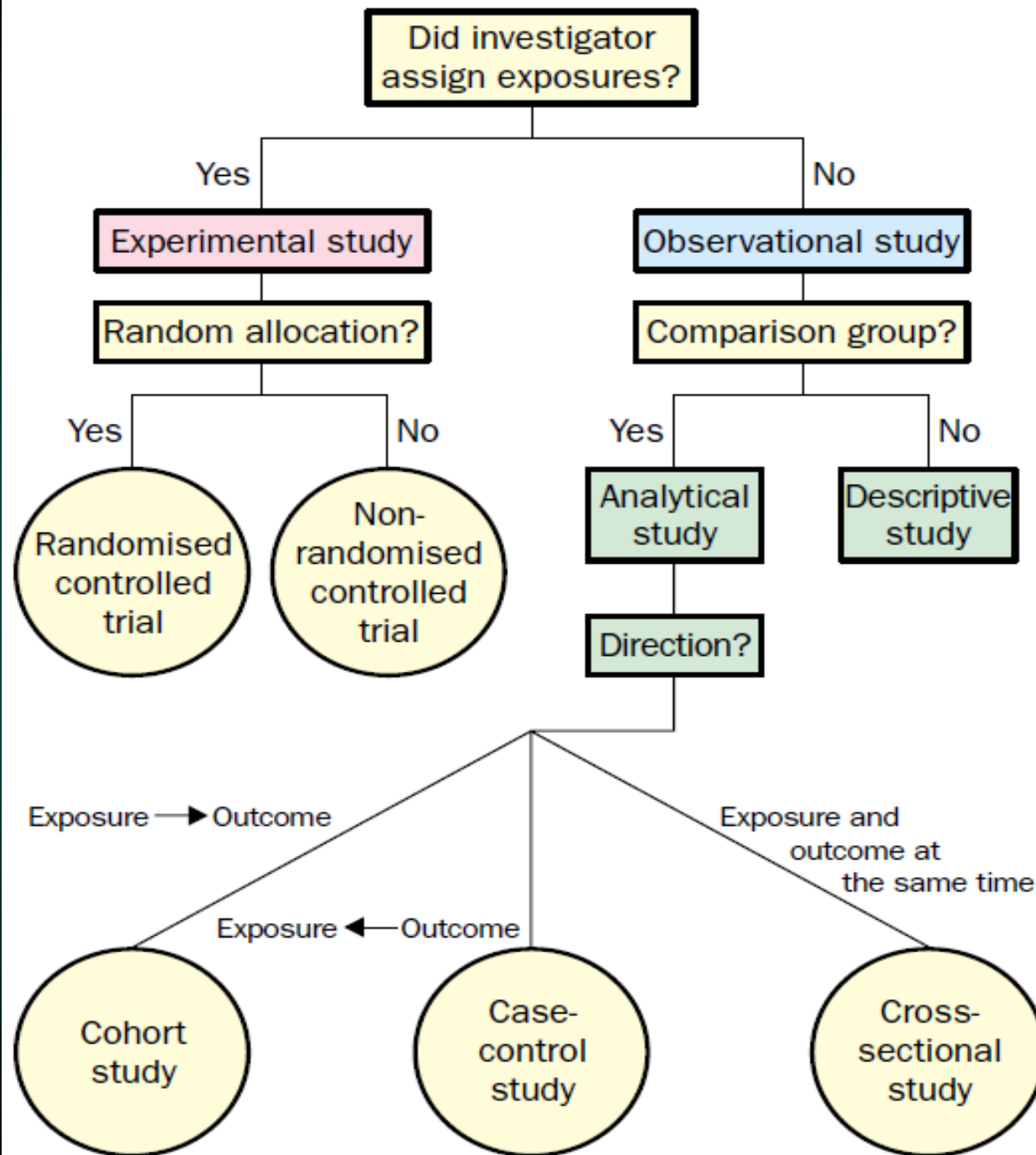
# 研究類型

## ● 觀察性研究

	生物醫學上的層次	研究重點	研究設計的難度
case report (個案報告)	單一病人	新聞性	-
case series (個案系列)	臨床病人	歸納整理	+
survey (調查研究)	社區中的個人	描述	++
ecological study (生態性研究)	群體	相關	+
case control study (病例對照研究)	流行病學	病因研究	+++
cohort study (世代研究)	流行病學	病因研究	++

# Study Design

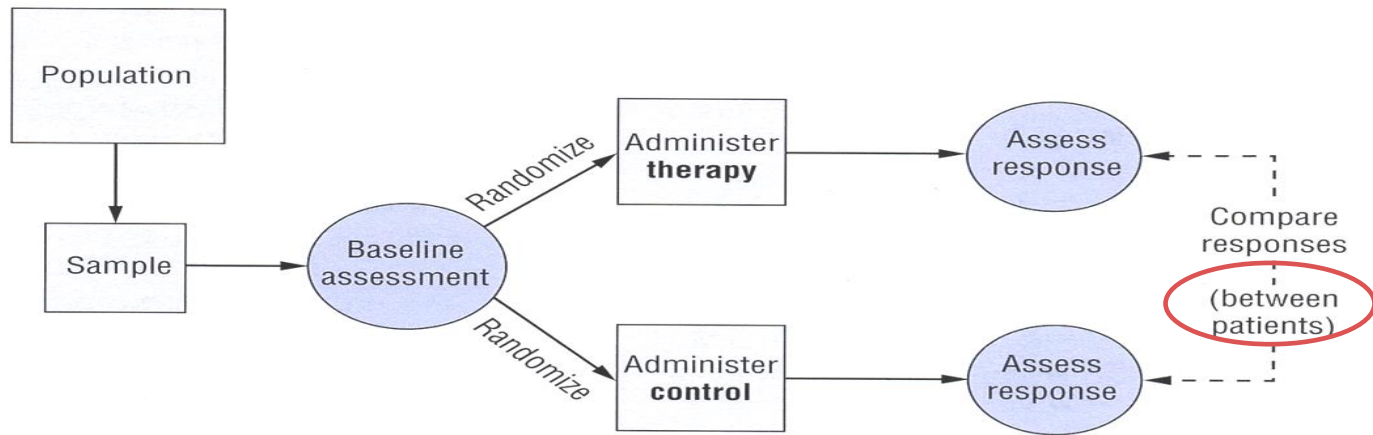




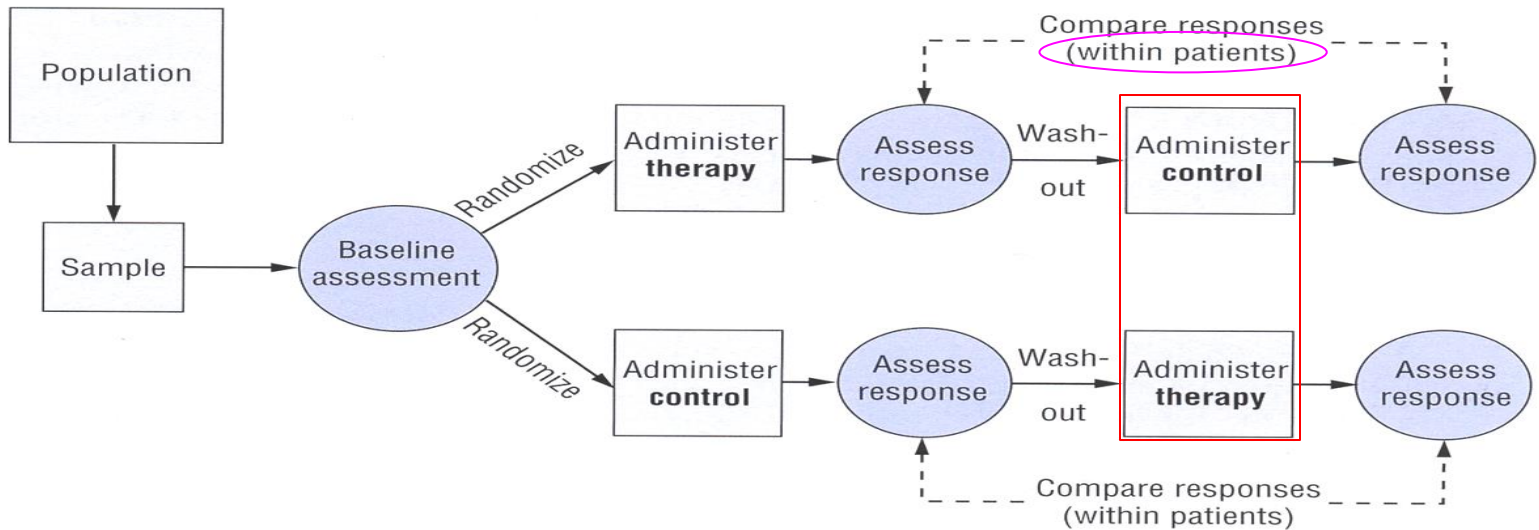
**(Grimes DA: *Lancet* 2002:359(9300))**

# RCT

(a) Parallel



(b) Cross-over



# Randomization

## ■ Randomization:

- 避免研究者與參與者的選擇性偏差
- 可平均分配會影響預後的所有因子
- 增加統計上的效度



# Randomization

## ■ Randomization:

- Fixed allocation: simple, block, stratified
- Adaptive: number, baseline, outcome

## ■ Control:

- Placebo
- Double dummy

# Simple Randomization

## ■ 方法：

- 隨機表分配
- 電腦隨機亂數分配

## ■ 缺點：

- 干擾因素可能還是分配不均
- 建議至少兩百位患者以上，以減少上述可能

# Block Randomization

## ■ 方法：

- 分配各分組的人數
- 使用數目不等的區段，以減少下一個樣本分配可能性被猜測的機會

Block No		
1=AB	6=BABA	11=AABBBA
2=BA	7=BBAA	12=ABAABB
3=AABB	8=AAABBB	13=ABBAAB
4=ABAB	9=AABABB	14=ABBBAA
5=ABBA	10=AABBAB	:

# Stratified Randomization

## ■ 方法：

- 依照干擾因素來隨機分配
- 比方說，依照性別、年齡分別進行隨機分配
- 可強制該干擾因素在兩組之間，分布完全一致

# Block & Stratified Randomization

## ■ 缺點：

- 仍然可能存在選擇偏差
- 分析時需要進行 stratification by blocks

# Adaptive Randomization

## ■ Responsive-adaptive randomization :

- 一面進行隨機分配，一面依照治療反應好壞，隨時調整治療兩組之間的名額分配
- 較符合醫學倫理
- 但並非真的隨機分配

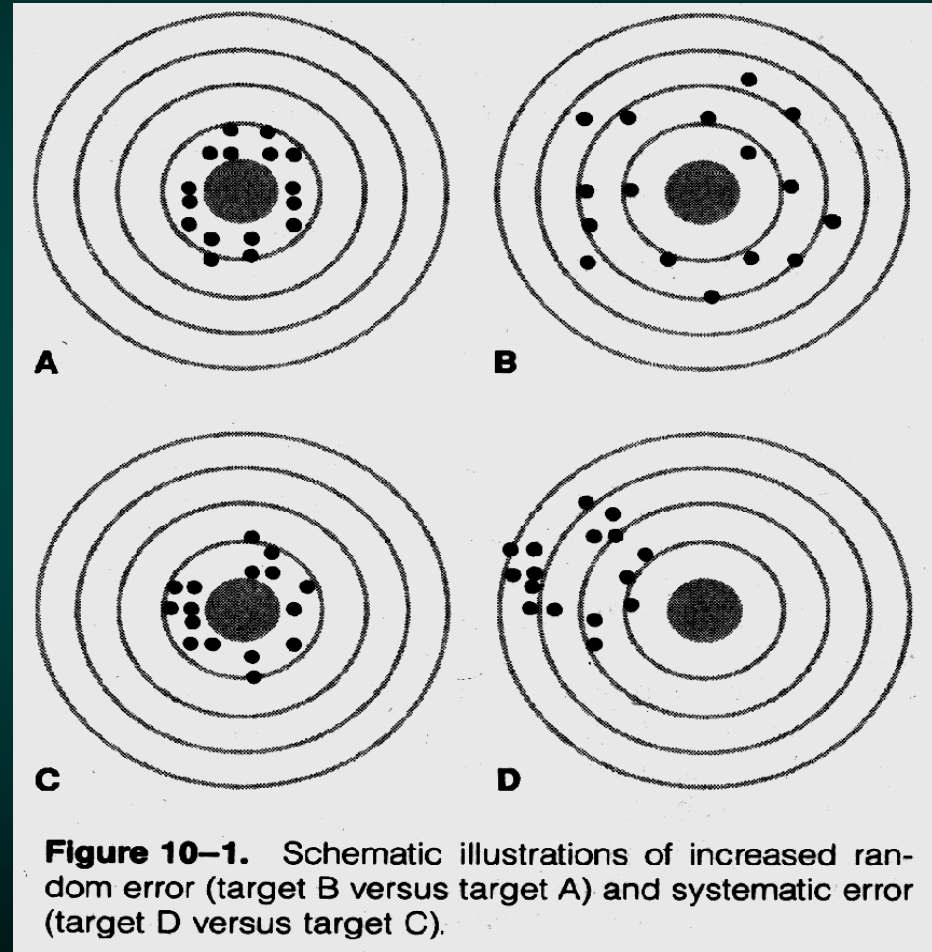
# RCT隨機分配後的問題

## ■ 隨機分配後的問題：

- 隨機分配後，兩組之間依然存在著差距
- 隨機分配後，研究對象拒絕參與研究
- 參與研究後，沒有依照隨機分配接受治療
- 接受治療後，醫囑遵從性差
- 研究結果的測量準確度有問題

# 研究的效度與信度

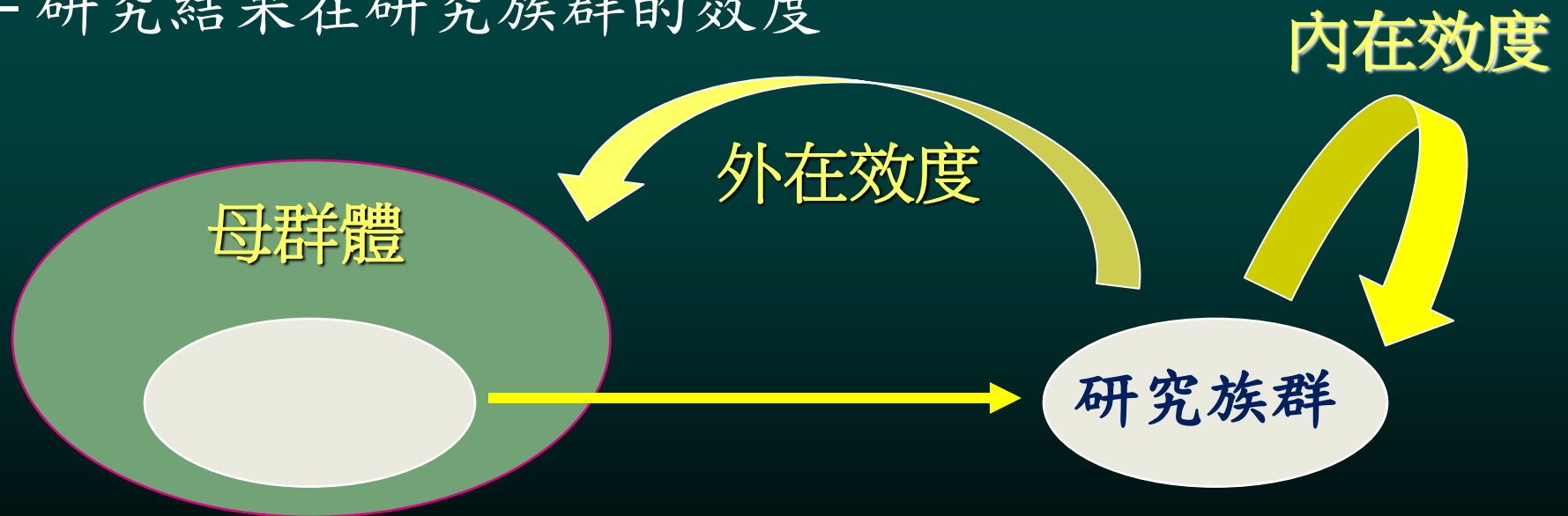
- 效度(Validity)
  - 測量值與真值接近的程度
- 信度(Reliability)
  - 每次測量的可重複性



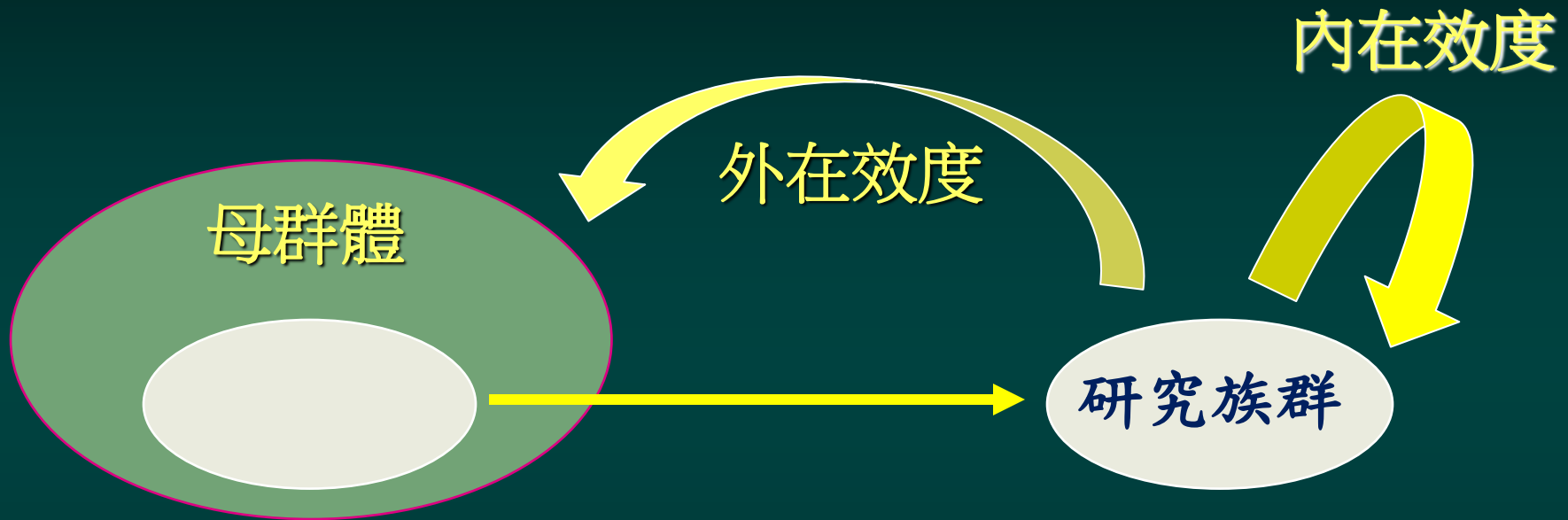


# 研究的外在效度與內在效度

- 外在效度(external validity)
  - 研究結果外推到母群體的效度
- 內在校度(internal validity)
  - 研究結果在研究族群的效度



# 研究的外在效度與內在效度



- 母群體：乳癌患者
  - 欲研究不同放射治療劑量之效果
- 研究族群：
  - 限於早期、無淋巴結轉移、一定乳房大小、年齡>55歲

# 實驗設計

- 主要目的：提高內在效度
  - 避免偏差 (study bias)
  - 降低誤差 (sampling error)
- 主要策略
  - 隨機分派 (Randomization)
  - 盲目程序 (Blinding) :Single blind; double blind; triple blind
  - 標準化 (Uniformity) :Written protocol; quality control

# Critical appraisal of RCT

- 研究設計

  - 計畫疏失

- 研究執行

  - 有規畫但未執行

- 研究分析

  - 沒納入分析計畫或未執行

- 研究報告

  - 選擇性的結果報告(不完整)

# 偏差的型式

- 分配偏差 (Allocation)
- 執行偏差 (Performance)
- 安慰劑的影響 (Placebo-effect)
- 失去追蹤偏差 (Attrition)
- 觀察偏差 (Detection)
- 分析偏差 (Analytical)
- 報告偏差 (Reporting)

# 分配偏差

- 任何試驗一開始都會於分配方法上形成系統的差異
  - 獨立的預後症狀
  - 計畫疏失(例：非隨機的設計)
  - 執行疏失(例：非平衡的立足點)
  - 檢查基本特性表格

# 避免分配偏差

- 隨機分配處理

- 個案於納入研究的限制

  - 選擇限制

  - 配對分配

- 特殊分析

  - 分層分析

  - 多變量分析

# 執行偏差

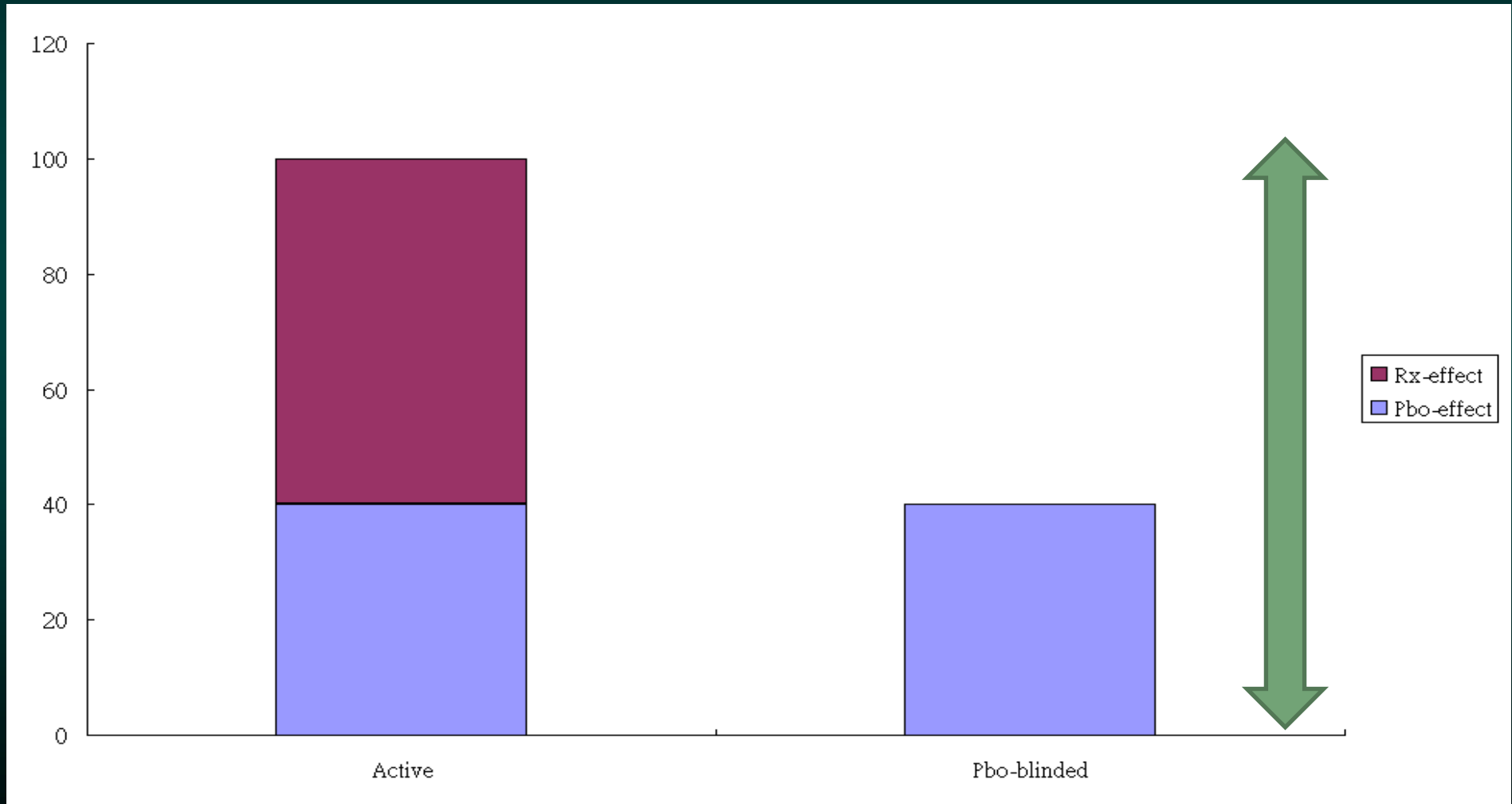
- 對於2個組別有不同的介入(系統性差異)  
例如：護理及照顧、不利影響的觀察
- 2個組別不同的執行計畫(系統性差異)會造成  
治療效果的評估  
治療副作用的評估



# 避免執行偏差

- 使照護人員不知道分組
- 嚴加管控會影響結果的人

# 安慰劑的偏差



# 安慰劑影響的偏差

- 當人們知道自己成為觀察對象，而改變行為的傾向
- 當接受安慰劑的個案知道自己只是接受安慰劑後，或多或少會改變一些行為而影響結果
- 霍桑效應

# 避免安慰劑影響的偏差

- 讓病患不知道其使用安慰劑

安慰藥

道德倫理

雙重複製品

- 如果病患亦對於治療結果作評估(例如：生活品質)，Blinding可以避免發現偏差

# 干擾因子

- 當一個因素，可以同時獨立影響暴露因子以及疾病的發生，稱之為干擾因素



# 失去追蹤

- 所有臨床試驗皆需一段追蹤時間，個案如果於追蹤期間失去追蹤將造成偏差
  1. 因為失去追蹤將會失去一些訊息進而影響分析的結果與結論，且如果失去個案太多將無法分析
  2. 如果是系統性的失去追蹤，例如：大多數失去追蹤個案為對照組

# 避免失去追蹤

- 追蹤上多加注意
- 分析個案數跟隨機分配時一樣多
- 分析時根據原先的隨機分組

# 觀察偏差

- 結果出現於2個族群系統的差異上
  - 測量方法
  - 追蹤頻率



# 避免觀察偏差

- Blinding結果記錄者
- 當記錄者無法Blinding需客觀記錄以減低偏差
- 記錄結果時需以相同方法

# 分析偏差

## ■ 分析方法亦可以造成偏差提高

### 統計方法：

變項性質：連續、等距、序位、類別變相

估計值：中位值 vs. 平均值

統計方法：母數 vs. 無母數分析

### 分析方法：

改變量 vs. 比較分數

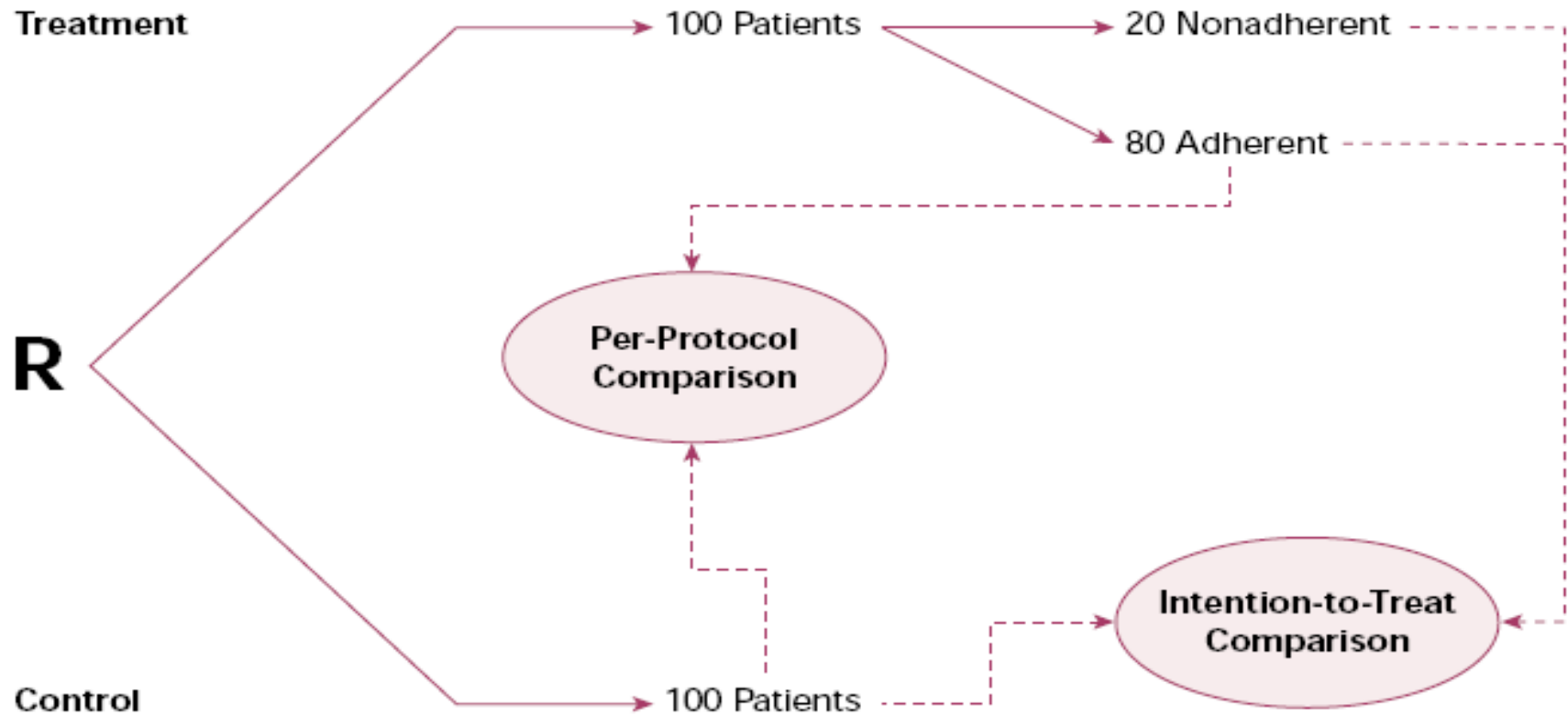
ITT vs. PP分析

干擾因子控制：多變項分析、分層分析

# Intention to Treat Analysis

FIGURE 2B1-2

## A Schematic View of Per-Protocol and Intention-to-Treat Comparisons



# 避免分析偏差

- 分析所有隨機的病患

- 重視分析方法

  - 資料建置

  - 評估點

  - 多變項分析

# 報告偏差

- 選擇性的報告

  - 臨床結果

  - 時間點

- 使用變動性的數據

  - 療效是根據觀察基準點與之後觀察的變化

- 使用混合的觀察終點

  - 觀察終點的事件不顯著

# 避免報告偏差

- 記錄所有計畫中的結果
- 紀錄臨床上重要的結果
- 記錄組間的治療影響

# 結論

來源	避免方法
基本結構不均勻	隨機分配
執行	Blinding 照護者、重視觀察與分析
安慰劑的影響	Blinding 病人
失去追蹤	重視追蹤、ITT 分析
發現	確實根據測量值記錄 Blinding 記錄者
分析	注重分析
報告	報告所有結果