

111年弘光科技大學 實證文獻評讀與統合分析



施瓊芬
臺中榮總護理部

111.10.13

實證5A步驟



Ask

1A

用PICO架構可回答的
臨床問題

3A

2A

搜尋最佳的文獻證據



Acquire

4A

配合臨床經驗、決策證據分析和考量病人狀況，將結果應用在臨床照護



Apply

5A

針對上述四點的執行成效與品質進行評值與稽核，作為改善依據



Audit

嚴格評讀文獻的可信度、重要性及應用性



Appraisal



文獻評讀工具

【實證健康照護知識館】文獻評讀檢核表(英文版檔案連結)

出版機構 研究設計	Oxford CEBM	JBI	CASP	Cochrane	Ottawa Hospital Research Institute
Systematic Reviews	Systematic-Review Critical Appraisal Sheet	Checklist_for_ Systematic_Reviews_ and_Research_Syntheses	CASP-Systematic- Review-Checklist- 2018_fillable-form	ROBIS	AMSTAR 2
RCTs	RCT Critical Appraisal Sheet	Checklist_for_RCTs	CASP_RCT_Checklist_ PDF_Fillable_Form	Risk of Bias Tool RoB 2.0	
Quasi- Experimental		Checklist_for_Quasi- Experimental_Appraisal_Tool		ROBINS-I	
Diagnostic Test Accuracy	Diagnostic-Accuracy- Studies Critical Appraisal Sheet	Checklist_for_Diagnostic_ Test_Accuracy_Studies	CASP-Diagnostic- Checklist- 2018_fillable_form	QUADAS-2	
Cohort Studies		Checklist_for_ Cohort_Studies	CASP-Cohort-Study- Checklist- 2018_fillable_form		
Case Control Studies		Checklist_for_ Case_Control_Studies	CASP-Case-Control- Study-Checklist- 2018_fillable_form		
Qualitative Research	Qualitative-Studies Critical Appraisal Sheet	Checklist_for_ Qualitative_Research	CASP-Qualitative- Checklist- 2018_fillable_form		



牛津實證醫學中心證據等級表 2011 (翻譯 by EGRD Office)

臨床問題	證據等級 1*	證據等級 2*	證據等級 3*	證據等級 4*	證據等級 5*
此臨床問題多常見?	區域及當代隨機樣本的 (人口) 普查	切合當地環境普查的系統性回顧**	區域性非隨機樣本調查**	系列病例報告**	n/a
診斷或監測工具正確嗎? (診斷)	使用一致的參考 (黃金) 標準及盲化的斷代研究的系統性回顧	使用一致的參考 (黃金) 標準及盲化的斷代研究	非連續性研究或沒有使用一致的參考 (黃金) 標準的研究**	病例對照試驗、低品質或無獨立參考標準的研究**	基於基本原理的推斷
如果不治療會有什麼後果? (預後)	初期 (inception) 世代研究的系統性回顧	初期 (inception) 世代研究	世代研究或隨機對照研究的控制組**	系列病例報告、病例對照試驗或低品質的預後型世代研究**	n/a
這個介入治療有幫助嗎? (治療益處)	隨機對照試驗 (RCT) 或隨機序列治療試驗 (n-of-1) ^(a) 的系統性回顧	隨機對照試驗或有顯著療效的觀察型研究	非隨機控制的世代/追蹤研究**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷
介入治療的常見害處? (治療傷害)	隨機對照試驗 (RCT)、巢式病例對照試驗、隨機序列治療試驗 (n-of-1) ^(a) 或有顯著療效的觀察型研究的系統性回顧	隨機對照試驗或有顯著傷害 ^(b) 的異常觀察型研究	非隨機控制的世代/追蹤研究 (上市後監測) 提供足夠的樣本數去排除常見之危害 (關於長期危害, 需有足夠的追蹤時間)**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷
介入治療的罕見害處? (治療傷害)	隨機對照試驗 (RCT) 或隨機序列治療試驗 (n-of-1) ^(a) 的系統性回顧	隨機對照試驗或有顯著傷害的異常觀察型研究			
值得早期診斷嗎? (篩檢)	隨機對照試驗 (RCT) 的系統性回顧	隨機對照試驗	非隨機控制的世代/追蹤研究**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷

*如果研究品質差、不精確 (95% 信賴區間大)、PICO 和我們的臨床情境不盡相符, 或是證據間沒有一致性、絕對效果 (absolute effect size) 小, 證據等級需酌情降級! 反之, 如果絕對效果顯著, 證據等級可考慮升級!

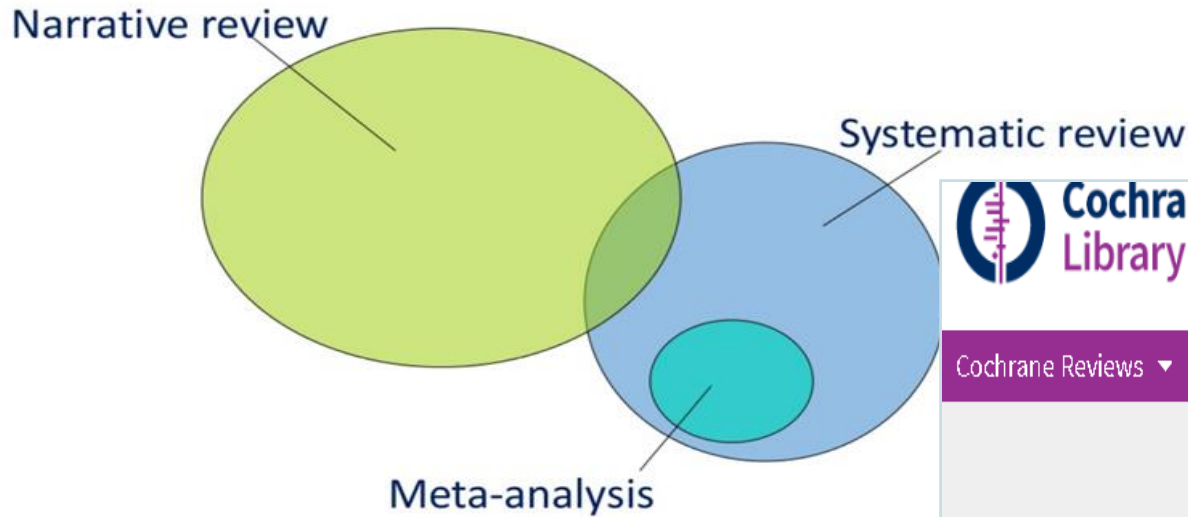
**系統性回顧文獻優於單一研究文獻。

(a) 不同的治療方式 (A 或 B) 依隨機方式依序施行於同一個病人身上, 一組為 A-B 序列治療組, 另一組為 B-A 序列治療組。

(b) 有顯著危害是指超過 20% 的受試者有此傷害反應。

統合分析(Meta-analysis)

Literature reviewing - conceptual relations



The screenshot shows the Cochrane Library website interface. The header includes the Cochrane Library logo and the tagline 'Trusted evidence. Informed decisions. Better health.' Below the header is a navigation menu with 'Cochrane Reviews', 'Trials', 'Clinical Answers', 'About', and 'Help'. A search results summary is displayed, showing '7756 Cochrane Reviews' and '1297153 Trials'. A 'Filter your results' section is visible, with a dropdown menu for 'Date' set to 'The last 3 months' and a result count of '155'. The 'Cochrane Database of Systematic Reviews' section is also visible, showing 'Issue 9 of 12, September 2018'.



Systemic Review 評讀

- 評讀工具

Critical Appraisal Skills Programme (CASP)

- 評讀文獻

Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage. A Meta-analysis

JAMA. 2014;311(23):2414-2421.



Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage: A Meta-Analysis

Saurav Chatterjee¹, Anasua Chakraborty², Ido Weinberg³, Mitul Kadakia⁴, Robert L Wilensky⁴, Partha Sardar⁵, Dharam J Kumbhani⁶, Debabrata Mukherjee⁵, Michael R Jaff³, Jay Giri⁴

Affiliations + expand

PMID: 24938564 DOI: 10.1001/jama.2014.5990

Abstract

Importance: Thrombolytic therapy may be beneficial in the treatment of some patients with pulmonary embolism. To date, no analysis has had adequate statistical power to determine whether thrombolytic therapy is associated with improved survival, compared with conventional anticoagulation.

Objective: To determine mortality benefits and bleeding risks associated with thrombolytic therapy compared with anticoagulation in acute pulmonary embolism, including the subset of hemodynamically stable patients with right ventricular dysfunction (intermediate-risk pulmonary embolism).

Data sources: PubMed, the Cochrane Library, EMBASE, EBSCO, Web of Science, and CINAHL databases from inception through April 10, 2014.

Study selection: Eligible studies were randomized clinical trials comparing thrombolytic therapy vs anticoagulant therapy in pulmonary embolism patients. Sixteen trials comprising 2115 individuals were identified. Eight trials comprising 1775 patients specified inclusion of patients with intermediate-risk pulmonary embolism.

Data extraction and synthesis: Two reviewers independently extracted trial-level data including number of patients, patient characteristics, duration of follow-up, and outcomes.

Main outcomes and measures: The primary outcomes were all-cause mortality and major bleeding. Secondary outcomes were risk of recurrent embolism and intracranial hemorrhage (ICH). Peto odds ratio (OR) estimates and associated 95% CIs were calculated using a fixed-effects model.

溶栓治療肺栓塞和全因死亡率，大出血和顱內出血的風險：一項薈萃分析

紹拉夫查特吉¹，Anasua Chakraborty²，伊多溫伯格³，米圖爾卡達基亞（Mitul Kadakia）⁴，羅伯特大號威倫斯基⁴，帕薩薩達（Partha Sardar）⁵，達蘭庫姆巴尼（Dharam J Kumbhani）⁶，Debabrata Mukherjee⁵，邁克爾·賈夫³，傑伊吉里（Jay Giri）⁴

隸屬關係 + 擴大

PMID: 24938564 DOI: 10.1001/jama.2014.5990

摘要

重要性：溶栓治療可能對某些肺栓塞患者的治療有益。迄今為止，與常規抗凝相比，尚無分析具有足夠的統計能力來確定溶栓治療是否與生存率提高相關。

目的：確定與抗凝治療相比，急性肺栓塞與溶栓治療相關的死亡率和出血風險，包括血液動力學穩定的右心功能不全（中危肺栓塞）患者。

數據來源：從成立到2014年4月10日，PubMed，Cochrane圖書館，EMBASE，EBSCO，Web of Science和CINAHL數據庫。

研究選擇：符合條件的研究是隨機臨床試驗，比較了肺栓塞患者的溶栓治療與抗凝治療。確定了16個試驗，共2115人。包括1775名患者在內的八項試驗指定了中度危險性肺栓塞患者。

數據提取和綜合：兩名審閱者獨立提取試驗級別的數據，包括患者人數，患者特徵，隨訪時間和結果。

主要結果和措施：主要結果是全因死亡率和大出血。次要結果是複發性栓塞和顱內出血（ICH）的風險。使用固定效應模型計算Peto比值比（OR）估計值和相關的95%CI。

結果：使用溶栓劑與降低全因死亡率相關（OR為0.53；95%CI為0.32-0.88；2.17%[23/1061]，而抗凝劑為3.89%[41/1054]；治療所需的[NNT] = 59）和更大出血風險（OR，2.73；95%CI，1.91-3.91；9.24%[98/1061]對3.42%[36/1054]；傷害[NNH] = 18所需的數字）和ICH（或，4.63；95%CI，1.78-12.04；1.46%[15/1024]與0.19%[2/1019]；NNH = 78）。65歲及以下患者的大出血沒有明顯增加（OR，1.25；95%CI，0.50-3.14）。溶栓與復發性肺栓塞的風險較低相關（OR為0.40；95%CI為0.22-0.74；1.17%[12/1024]與3.04%[31/1019]；NNT = 54）。在中度危險性肺栓塞試驗中，溶栓與較低的死亡率（OR，0.48；95%CI，0.25-0.92）和更多的重大出血事件（OR，3）相關。19；95%CI，2.07-4.92）。

結論和相關性：在肺栓塞患者中，包括那些血液動力學穩定且右心功能不全的患者，溶栓治療與全因死亡率降低，大出血和ICH風險增加有關。但是，研究結果可能不適用於血液動力學穩定且無右心室功



CASP SR評讀-1

- 此回顧是否問了一個清楚、明確的**臨床問題**？

Did the review address a clearly focused question?

研究目的(objective) PICO的方式思考

- **P: intermediate-risk pulmonary embolism**
- **I: thrombolytic**
- **C: anticoagulation**
- **O: mortality, bleeding**



CASP SR評讀-2

作者是否收納適當的研究類型？

Did the authors look for the right type of papers?

- **PICO** 問題類型
- 證據等級較高的 RCT (randomized controlled trial 隨機對照試驗)
- 摘要 (Abstract) 或方法 (Methods) 中的研究選擇 (study selection)



牛津實證醫學中心證據等級表 2011 (翻譯 by EGRD Office)

臨床問題	證據等級 1*	證據等級 2*	證據等級 3*	證據等級 4*	證據等級 5*
此臨床問題多常見?	區域及當代隨機樣本的 (人口) 普查	切合當地環境普查的系統性回顧**	區域性非隨機樣本調查**	系列病例報告**	n/a
診斷或監測工具正確嗎? (診斷)	使用一致的參考 (黃金) 標準及盲化的斷代研究的系統性回顧	使用一致的參考 (黃金) 標準及盲化的斷代研究	非連續性研究或沒有使用一致的參考 (黃金) 標準的研究**	病例對照試驗、低品質或無獨立參考標準的研究**	基於基本原理的推斷
如果不治療會有什麼後果? (預後)	初期 (inception) 世代研究的系統性回顧	初期 (inception) 世代研究	世代研究或隨機對照研究的控制組**	系列病例報告、病例對照試驗或低品質的預後型世代研究**	n/a
這個介入治療有幫助嗎? (治療益處)	隨機對照試驗 (RCT) 或隨機序列治療試驗 (n-of-1) ^(a) 的系統性回顧	隨機對照試驗或有顯著療效的觀察型研究	非隨機控制的世代/追蹤研究**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷
介入治療的常見害處? (治療傷害)	隨機對照試驗 (RCT)、巢式病例對照試驗、隨機序列治療試驗 (n-of-1) ^(a) 或有顯著療效的觀察型研究的系統性回顧	隨機對照試驗或有顯著傷害 ^(b) 的異常觀察型研究	非隨機控制的世代/追蹤研究 (上市後監測) 提供足夠的樣本數去排除常見之危害 (關於長期危害, 需有足夠的追蹤時間)**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷
介入治療的罕見害處? (治療傷害)	隨機對照試驗 (RCT) 或隨機序列治療試驗 (n-of-1) ^(a) 的系統性回顧	隨機對照試驗或有顯著傷害的異常觀察型研究			
值得早期診斷嗎? (篩檢)	隨機對照試驗 (RCT) 的系統性回顧	隨機對照試驗	非隨機控制的世代/追蹤研究**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷

*如果研究品質差、不精確 (95% 信賴區間大)、PICO 和我們的臨床情境不盡相符, 或是證據間沒有一致性、絕對效果 (absolute effect size) 小, 證據等級需酌情降級! 反之, 如果絕對效果顯著, 證據等級可考慮升級!

**系統性回顧文獻優於單一研究文獻。

(a) 不同的治療方式 (A 或 B) 依隨機方式依序施行於同一個病人身上, 一組為 A-B 序列治療組, 另一組為 B-A 序列治療組。

(b) 有顯著危害是指超過 20% 的受試者有此傷害反應。

Methods-study selection

方法

根據PRISMA（系統評價和Meta分析的首選報告項目）聲明對文獻進行了系統的評價。¹²兩位作者（SC，JG）通過搜索以下數據源來標識相關文章：PubMed，Cochrane圖書館，EMBASE，EBSCO，Web of Science和CINAHL數據庫（從成立到2014年4月10日），沒有語言限制。使用了以下搜索詞和關鍵詞：*肺栓塞或肺血栓栓塞症（PTE）*（作為MeSH術語），AND *溶栓藥，溶栓療法，溶栓劑*，AND / OR *鏈激酶，尿激酶（Abbokinase），組織纖溶酶原激活物（tPA）或重組組織型纖溶酶原激活物（rt-PA），阿替普酶，原尿激酶（Umbrelina）和替奈普酶*。計劃中的分析已於2014年1月2日在PROSPERO國際系統評價的前瞻性登記冊中進行了註冊。

研究選擇，數據提取和質量評估

預先確定的入選標準如下：PE患者以溶栓治療為乾預措施進行隨機對照設計。比較組，包括以下任何藥物：低分子量肝素（LMWH），維生素K拮抗劑，磺達肝癸鈉或普通肝素；並報告死亡率結果。我們沒有進行將不同溶栓劑與另一種或不同劑量的同一溶栓藥進行比較的試驗。

兩名審閱者（SC，JG）使用標準化方案從符合條件的試驗中獨立提取數據。分歧通過與其他作者的討論得以解決。對《Cochrane系統評價手冊》^[13]所建議領域的偏倚風險進行了評估，其中特別強調了序列生成，分配隱藏，盲目化，結果評估和選擇性報告。

CASP SR評讀-3

作者有沒有可能遺漏掉重要、相關的研究？

Do you think the important, relevant studies were included?

- 檢視搜尋策略(關鍵字、布林邏輯...)
- 搜尋資料庫 (database)是否足夠
- 所使用的限制 (語言、研究限制、年代、次級資料庫、手動搜尋...)
- 漏斗圖 (funnel plot)檢視出版誤差 (publication bias)
- 納入研究數目 <10 ，不建議判斷漏斗圖的對稱性



CASP SR評讀-3

- 關鍵字廣泛蒐尋
- 列舉搜尋策略
- 電子搜尋(electronic search)
- 手工檢索(hand search)：未發表文章(unpublished papers)、聯繫原作取得原始數據，降低發表偏誤(publication bias)。
- 納入與排除條件(inclusion and exclusion criteria)：年份、語言、受試者類別、追蹤時間長短



Methods

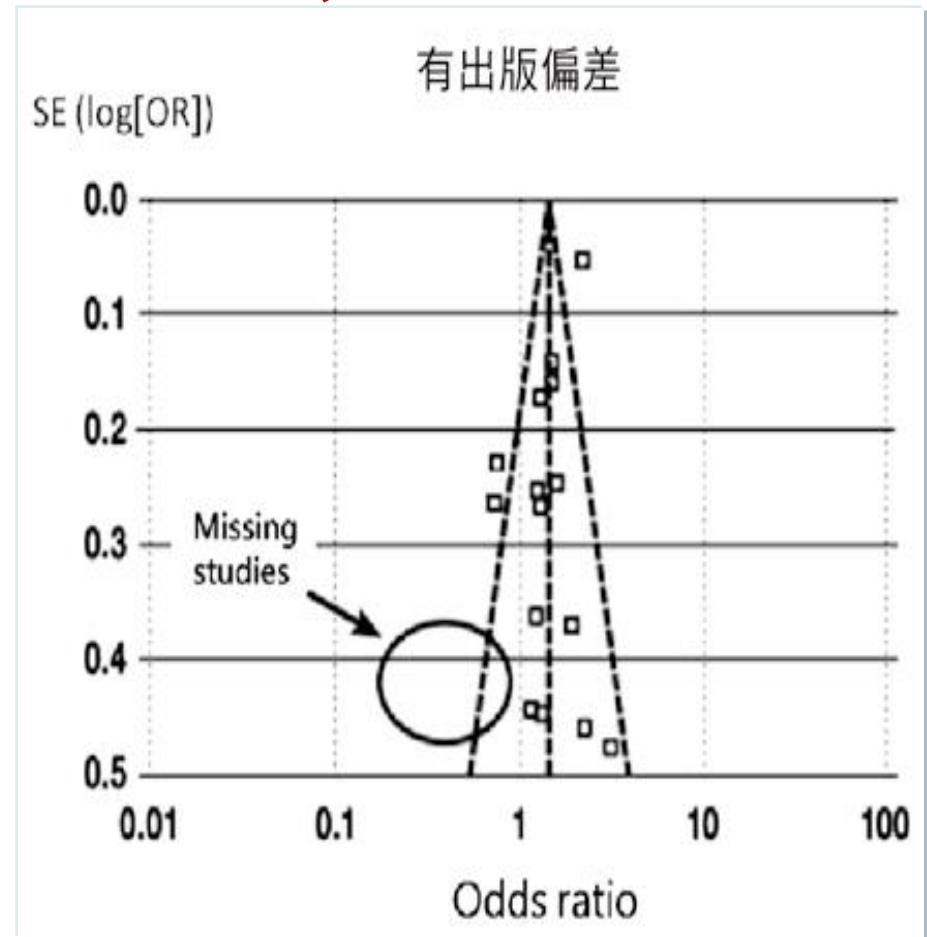
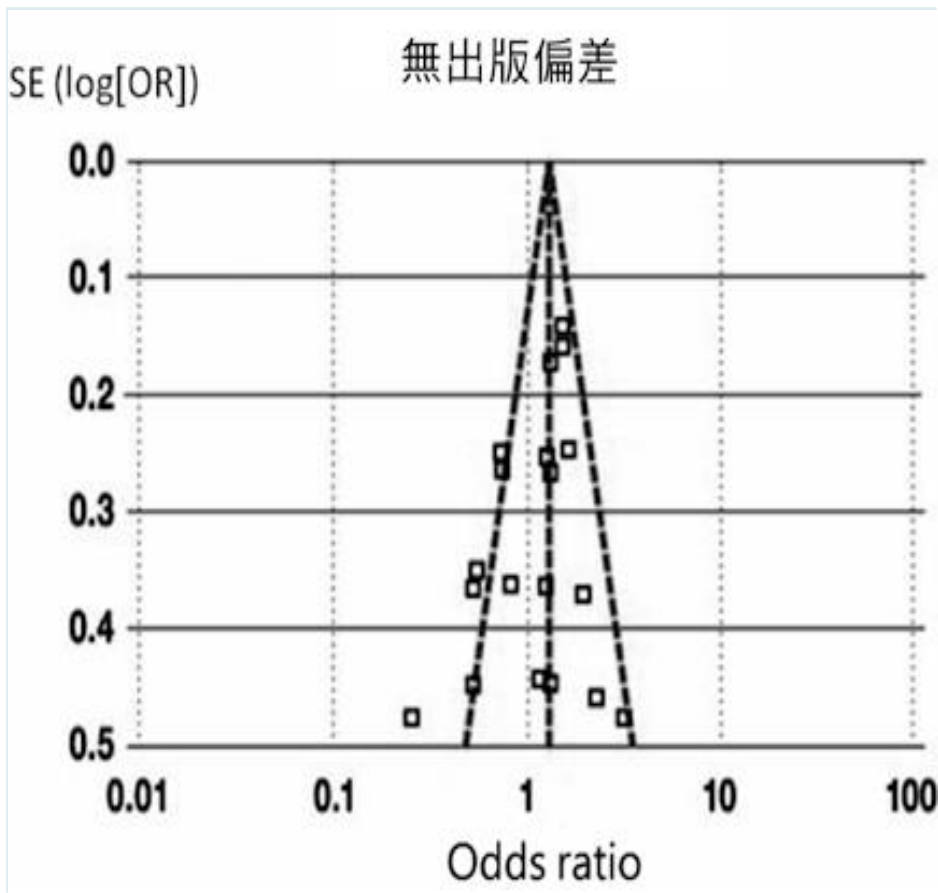
方法

根據PRISMA（系統評價和Meta分析的首選報告項目）聲明對文獻進行了系統的評價。¹²兩位作者（SC，JG）通過搜索以下數據源來標識相關文章：PubMed，Cochrane圖書館，EMBASE，EBSCO，Web of Science和CINAHL數據庫（從成立到2014年4月10日），沒有語言限制。使用了以下搜索詞和關鍵詞：*肺栓塞或肺血栓栓塞症（PTE）*（作為MeSH術語），AND *溶栓藥，溶栓療法，溶栓藥*，AND / OR *鏈激酶，尿激酶（Abbokinase），組織纖溶酶原激活物（tPA）或重組組織型纖溶酶原激活物（rt-PA），阿替普酶，原尿激酶（Urokinase）和替奈普酶*。計劃中的分析已於2014年1月2日在PROSPERO國際系統評價的前瞻性登記冊中進行了註冊。



出版性偏差 (publication bias)

漏斗圖 (funnel)



Result

結果

我們的搜索中識別72可能合格的RCT具有16個隨機對照試驗（N = 2115）滿足納入標準^{2, 3, 8, 11, 22, 31}（圖1）。低危PE的患者有201名（9.93%），中危PE的有1499名（70.87%），高危PE有31名（1.47%），有385名（18.20%）不能分類為危險（表1）。

PE的溶栓治療與較低的全因死亡率相關（OR，0.53；95%CI，0.32-0.88；NNT，59；95%CI，31-380）（圖2）。在平均隨訪時間81.7天，溶栓治療組的死亡率為2.17%（23/1061），抗凝劑組的死亡率為3.89%（41/1054）。在第1 eFigure（95%CI，13-27; 95%CI，1.91-3.91; NNH，18 OR，2.73）溶栓治療用抗凝劑治療相比大出血的風險更大補編）。在溶栓治療組中，大出血發生率為9.24%（98/1061），在抗凝劑組中為3.42%（36/1054）。溶栓顯示與ICH發生率更高相關（OR為4.63; 95%CI為1.78-12.04; 1.46%[15/1024]對0.19%[2/1019]; NNH為78; 95%CI為48-206）（eFigure 2在補編）和復發性PE的風險較低（OR，0.40; 95%CI，0.22-0.74; 1.17%[12/1024]對3.04%[1019分之31]; NNT = 54）（3 eFigure在補充）。所有結果均與可忽略的異質性相關（ $I^2 < 25\%$ ）。用漏斗圖或艾格回歸測試（沒有觀察到發表偏倚 $P = 0.47$ 的死亡率和 $P = 0.82$ ，表示主要出血）（如補編中的圖4、5A和5B）。貝葉斯隨機效應薈萃分析與死亡率的初步分析結果（中位數OR，0.51；95%可信區間，0.18-0.89），主要出血（中位數OR，2.47；95%可信區間，1.41-4.62）完全一致。，ICH（中位OR，3.02；95%可信區間，1.68-14.72）和復發性PE（中位OR，0.31；95%可信區間，0.20-0.82）。



CASP SR評讀-4

作者是否有評估收納研究的品質？

- Did the review's authors do enough to assess the quality of the included studies?
- 評讀工具是否正確
- 兩個獨立作業的評讀者
- 方法 (Methods) 中品質評估 (quality assessment) 、

Baseline Characteristics of Trials



Methods

方法

根據PRISMA（系統評價和Meta分析的首選報告項目）聲明對文獻進行了系統的評價。¹²兩位作者（SC，JG）通過搜索以下數據源來標識相關文章：PubMed，Cochrane圖書館，EMBASE，EBSCO，Web of Science和CINAHL數據庫（從成立到2014年4月10日），沒有語言限制。使用了以下搜索詞和關鍵詞：*肺栓塞或肺血栓栓塞症（PTE）*（作為MeSH術語），AND *溶栓藥，溶栓療法，溶栓劑，AND / OR 鏈激酶，尿激酶（Abbokinase），組織纖溶酶原激活物（tPA）或重組組織型纖溶酶原激活物（rt-PA），阿替普酶，原尿激酶（Umbrelina）和替奈普酶*。計劃中的分析已於2014年1月2日在PROSPERO國際系統評價的前瞻性登記冊中進行了註冊。

研究選擇，數據提取和質量評估

預先確定的入選標準如下：PE患者以溶栓治療為乾預措施進行隨機對照設計。比較組，包括以下任何藥物：低分子量肝素（LMWH），維生素K拮抗劑，磺達肝癸鈉或普通肝素；並報告死亡率結果。我們沒有進行將不同溶栓劑與另一種或不同劑量的同一溶栓藥進行比較的試驗。

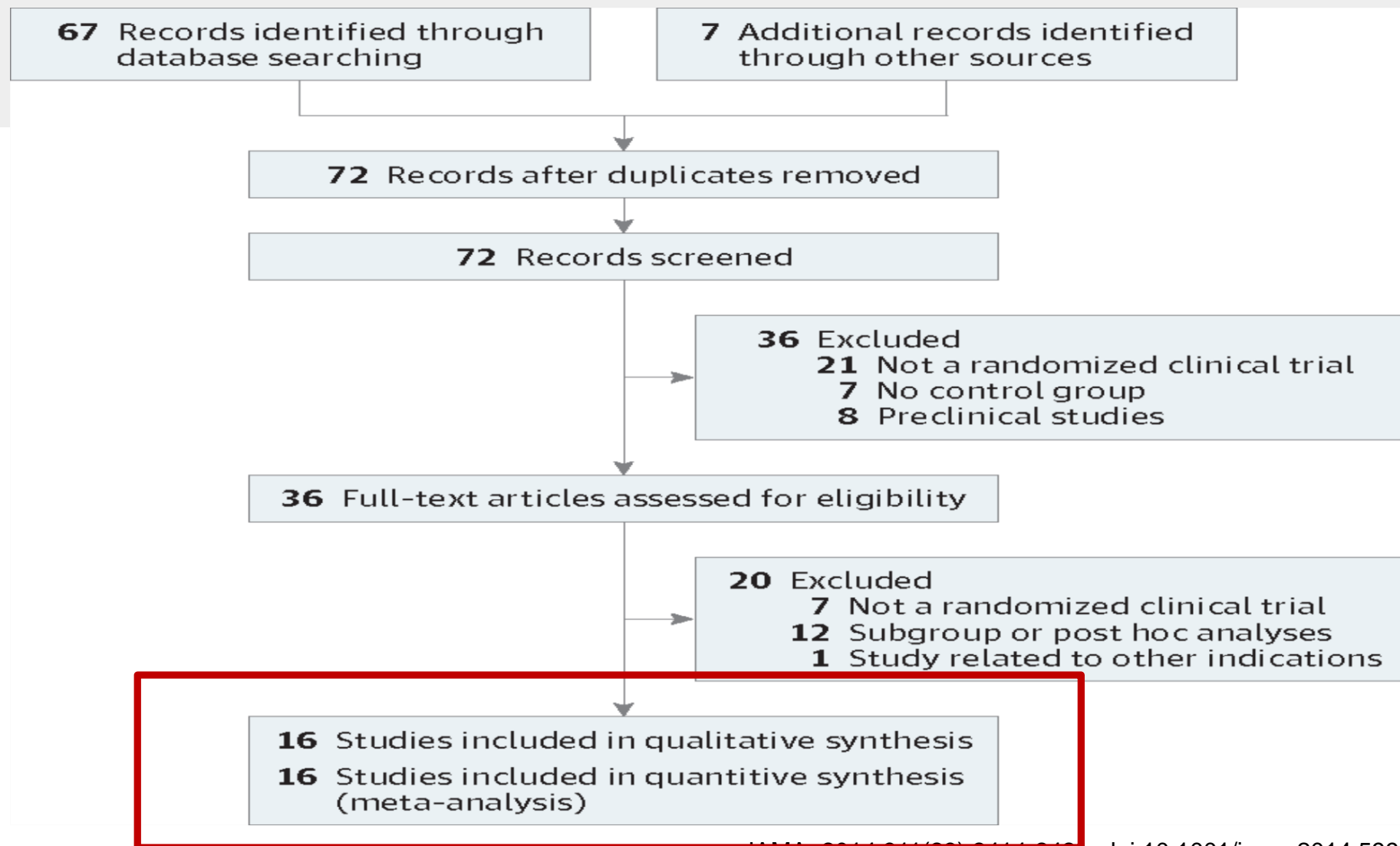
兩名審閱者（SC，JG）使用標準化方案從符合條件的試驗中獨立提取數據。分歧通過與其他作者的討論得以解決。對《Cochrane系統評價手冊》^[13]所建議領域的偏倚風險進行了評估，其中特別強調了序列生成，分配隱藏，盲目化，結果評估和選擇性報告。

Baseline Characteristics of Trials

Table 1. Baseline Characteristics of Trials

Source	No. of Patients	Randomized Treatment	Comparator	Major Bleeding Criteria	Follow-up, d	PE Risk, No. (%)				Age, Mean (Range or SD), y	Male, No. (%)
						Low	Mod	High	Unclear		
UPETSG, ³¹ 1970	160	Urokinase (2000 U/lb, then 2000 U/lb/h for 12 h)	Heparin	Hematocrit drop >10 points, ≥2 units PRBCs	14	a	a	14 (8.75)	146 (91.25)	45 (<50), 55 (>50) ^b	92 (57.3)
Tibbitt et al, ²⁸ 1974	30	Streptokinase (600 000 U over 30 min through PA catheter followed by 100 000 U/h IV for 72 h)	Heparin	Not prespecified	3	a	a	7 (23.3)	23 (76.67)	48.73 (25-71)	15 (50)
Ly et al, ²⁵ 1978	25	Streptokinase (250 000 IU loading dose, then 100 000 IU/h for 72 h)	Heparin	Not prespecified	10	a	4 (16)	2 (8)	19 (76)	53.2 (23-70)	11 (44)
Marini et al, ²⁶ 1988	30	Urokinase (800 000 IU for 12 h/d for 3 d or 3 300 000 IU for 12 h)	Heparin	Not prespecified	7	a	a	a	30 (100)	53 (23-72)	18 (60)
Levine et al, ²² 1990	58	Alteplase (0.6 mg/kg of ideal body weight)	Heparin	ICH, RP, transfusion of ≥2 units PRBCs, Hgb drop >2 g/dL	10	a	a	a	58 (100)	61.5 (2.7)	29 (54.54)
PIOPED, ⁷ 1990	13	Alteplase (40-80 mg)	Heparin	Not prespecified	7	a	a	a	13 (100)	58.46 (15.81)	9 (55.55)
Dalla-Volta et al, ²³ 1992	36	Alteplase (100 mg)	Heparin	ICH, any transfusion	30	a	a	0	36 (100)	64.68 (12.5)	12 (33)
Goldhaber et al, ² 1993	101	Alteplase (100 mg)	Heparin	ICH, need for surgery	14	55 (49.5)	56 (50.4)	0	0	58.54 (17)	44 (44)

Search Strategy and Study Selection



JAMA. 2014;311(23):2414-2421. doi:10.1001/jama.2014.5990



CASP SR評讀-5

- If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so? 作者是否有把各個研究的結果合併起來？這樣的合併是合理的嗎？
- 檢視資料一覽表(Baseline Characteristics of Trials)的族群、介入措施、結果評估
- 異質性 (heterogeneity): 森林圖 I^2 的 95% 信賴區間
- 統合分析統計方法：fixed-effect model (固定效應模式)
 - 、 random-effects model (隨機效應模式)



Baseline Characteristics of Trials

Table 1. Baseline Characteristics of Trials

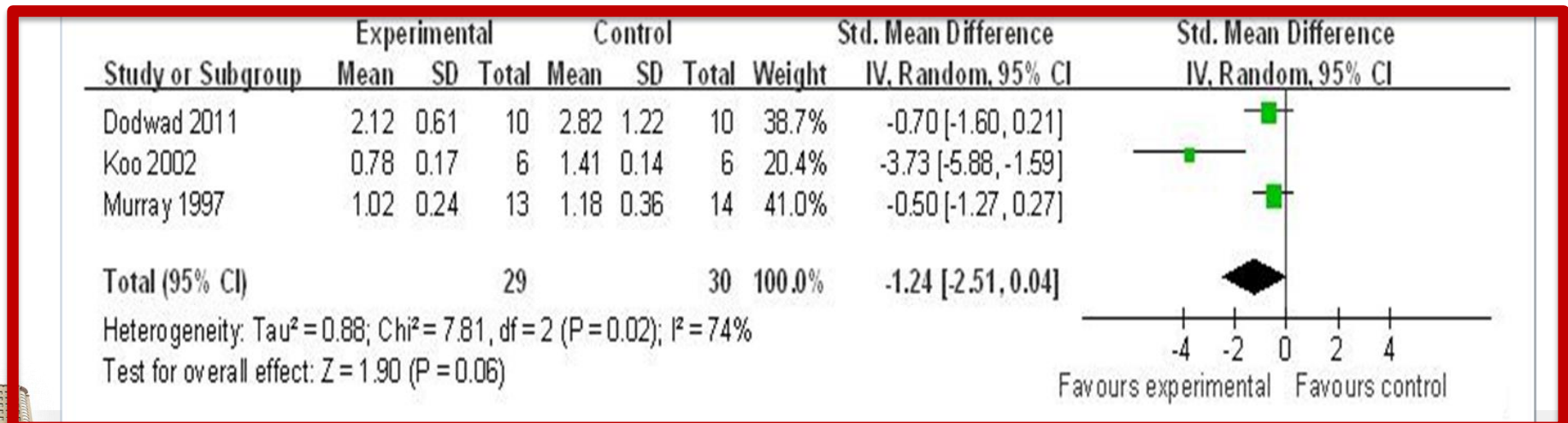
Source	No. of Patients	Randomized Treatment	Comparator	Major Bleeding Criteria	Follow-up, d	PE Risk, No. (%)				Age, Mean (Range or SD), y	Male, No. (%)
						Low	Mod	High	Unclear		
UPETSG, ³¹ 1970	160	Urokinase (2000 U/lb, then 2000 U/lb/h for 12 h)	Heparin	Hematocrit drop >10 points, ≥2 units PRBCs	14	a	a	14 (8.75)	146 (91.25)	45 (<50), 55 (>50) ^b	92 (57.3)
Tibbutt et al, ²⁸ 1974	30	Streptokinase (600 000 U over	Heparin	Not prespecified	3	a	a	7 (23.3)	23 (76.67)	48.73 (25-71)	15 (50)

Data Synthesis and Analysis

Each trial patient was classified as **low-risk** (hemodynamically stable without objective evidence of RV dysfunction), **intermediate-risk** (hemodynamically stable with objective evidence of RV dysfunction), **high-risk** (hemodynamically unstable and/or documented systolic blood pressure <90 mm Hg), or **unclassifiable** (patient information not adequate to determine risk level).

森林圖 (Forest plot)

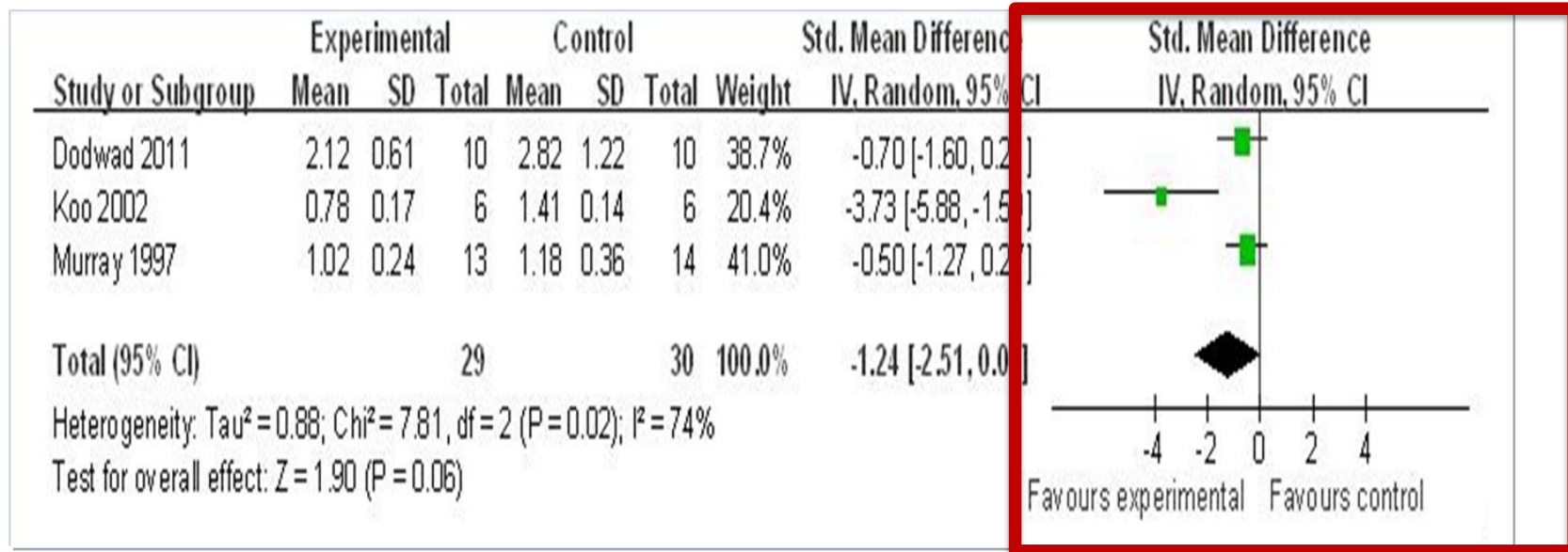
- 以統計運算各研究結果所繪製出的圖型
- 垂直無效線 (1 或 0) 為中心, 平行橫軸描述納入研究的效應量 (effect size) 和可信區間 (confidence interval, CI)
- 用稜形描述研究合併的效應量及可信區間
- 簡單和直觀描述整合分析統計結果



森林圖(Forest plot)

95%信賴區間-估計值的精確度、測量值分佈 範圍

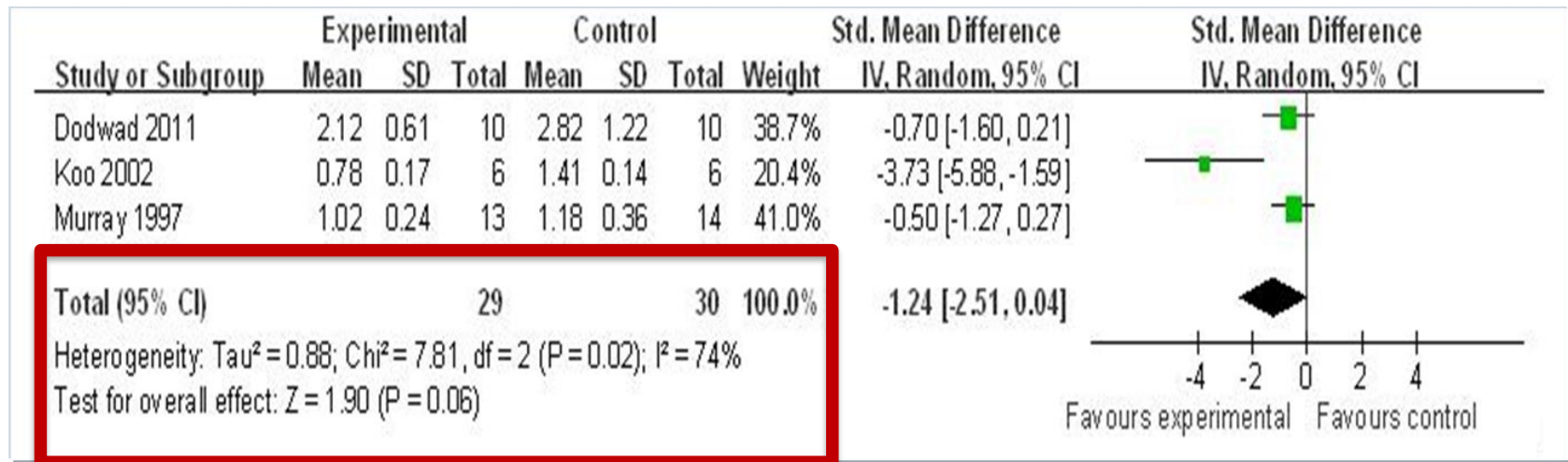
效應大小(effect size)-實驗組與對照組間的差異、治療介入的影響程度和方向



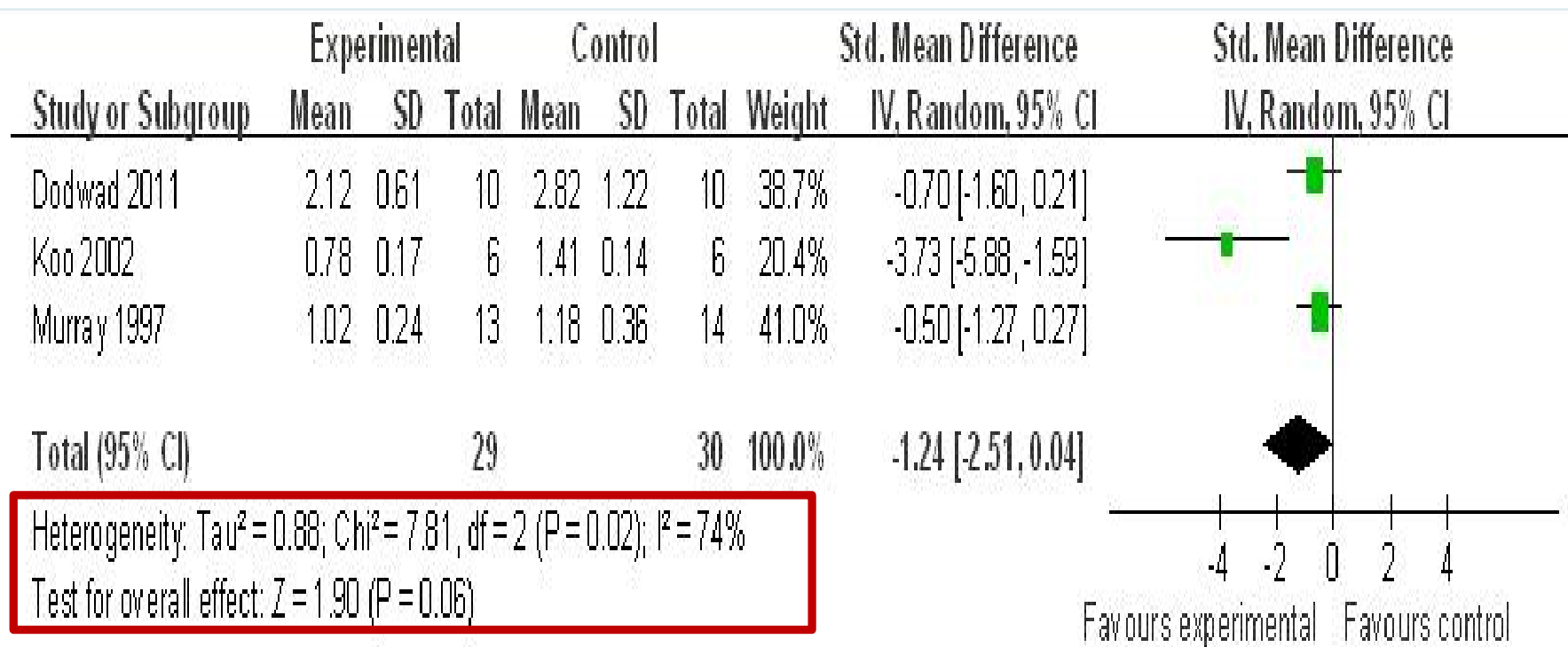
森林圖(Forest plot)

同質性(homogeneity)檢定

- 卡方檢定(Chi-Square test)：考克蘭Q值(Cochrane Q test) < .05，有異質性
- I² 檢測：異質性的大小，0-極佳一致性，≤25%-低異質性，≥50%-高異質性



森林圖(Forest plot)



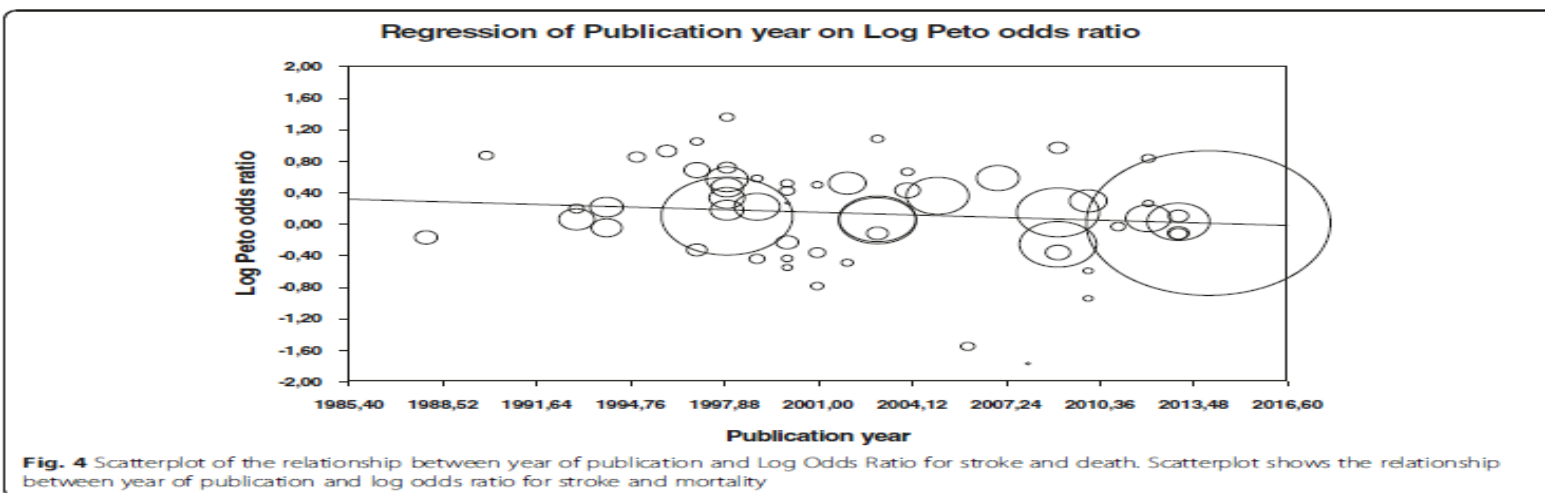
左下角說明同質性檢定的結果：**Q**值為**7.81**，大於**95%**的卡方分佈，因此研究間存在有異質性。而 **I^2** 檢測為**74%**，異質性非常高



異質性處理

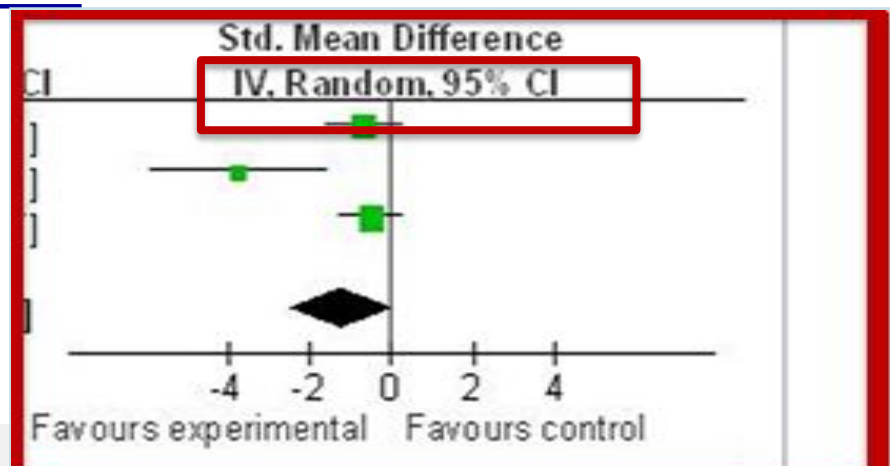
Total (95% CI)	29	30	100.0%
Heterogeneity: Tau ² = 0.88; Chi ² = 7.81, df = 2 (P = 0.02); I ² = 74%			
Test for overall effect: Z = 1.90 (P = 0.06)			

- 不適合作統合分析
- 次群組分析(subgroup-analysis)：找出差別的變項，分別作統合分析
- 統合性迴歸分析(meta-regression)：納入分析研究大於10篇，將某些變數(發表年代、年齡)當作共變數 (covariates)，去探索 (explore) 造成異質性的

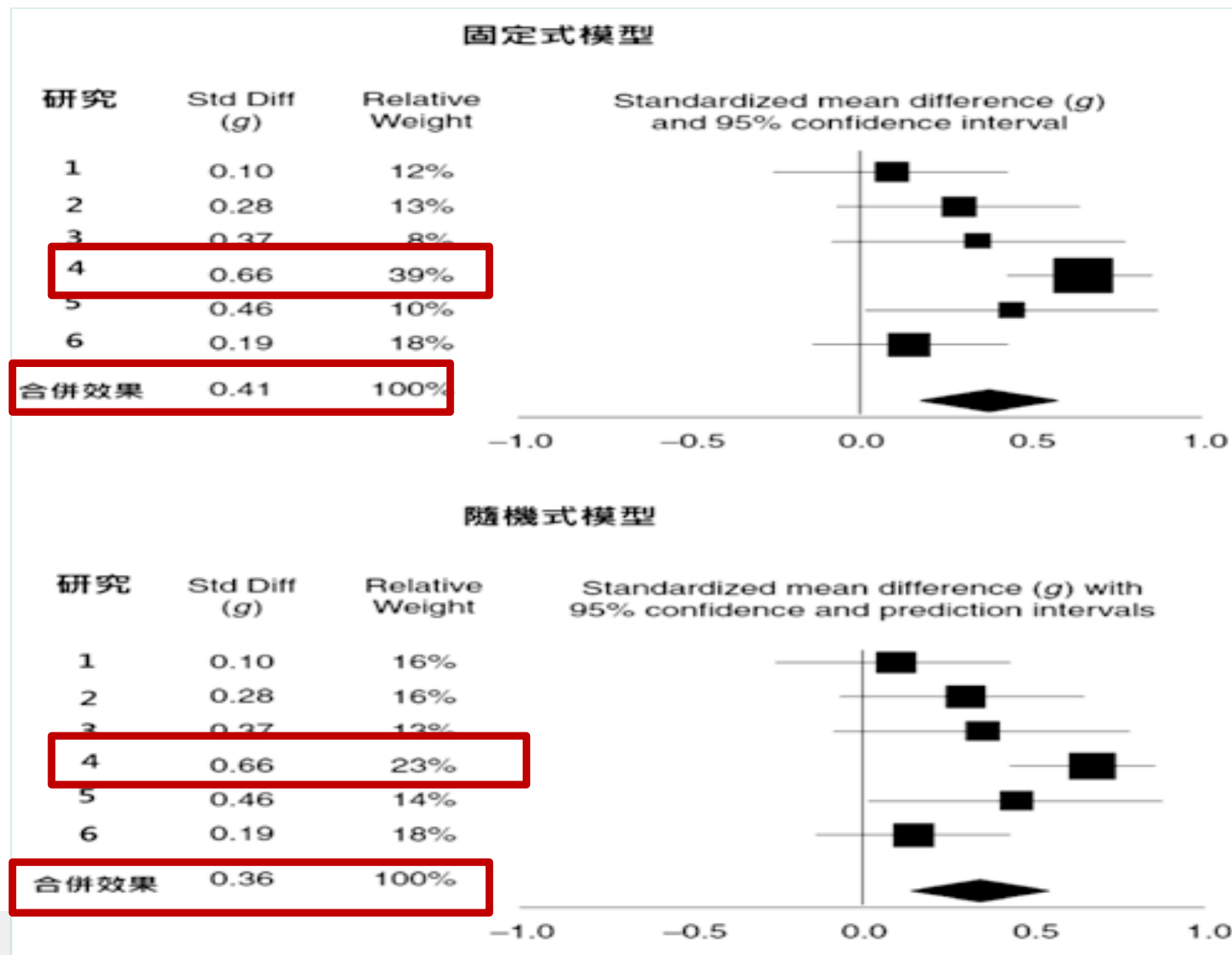


森林圖(Forest plot)

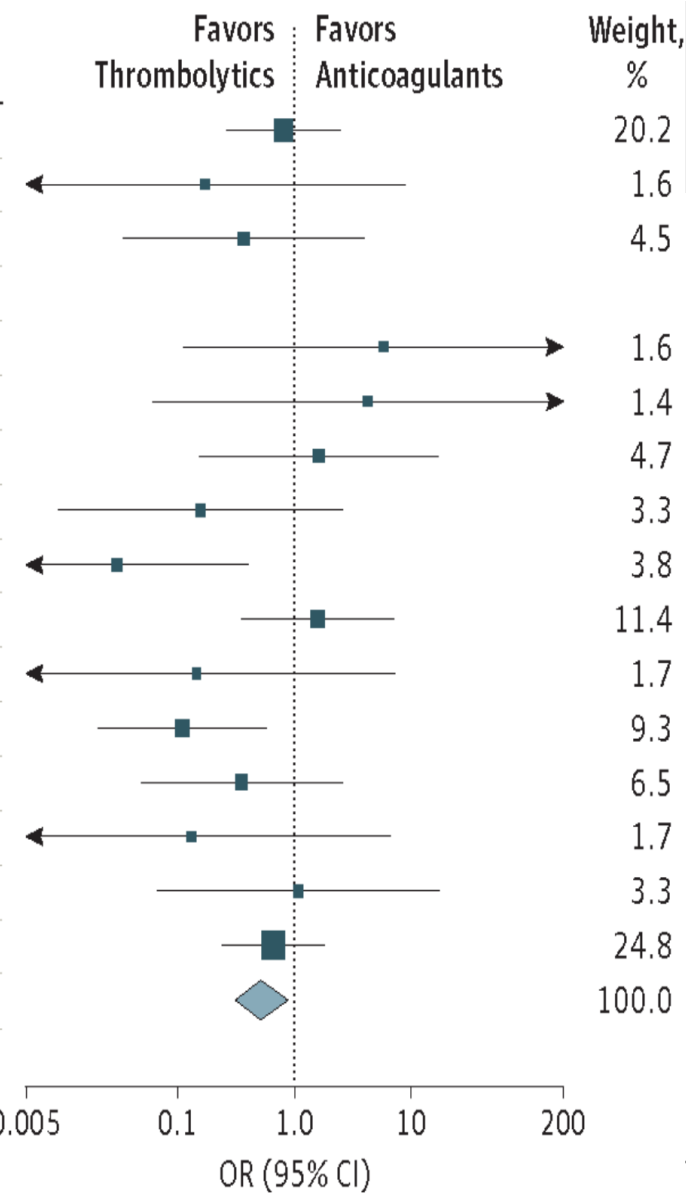
- 固定效應模組(fixed effect model)：假設研究結果來自同一母群體，忽略研究間的差異，樣本數大的研究結果賦予大權重，忽略小樣本數研究的影響；容易達到統計差異與窄的95%信賴區間
- 隨機效應模組(random effect model)：假設研究的母群體不同，依組間差異調整權重，不易達到統計差異，較能呈現真正結果。



固定模型和隨機模型的相對權重差別



Source	Thrombolytics		Anticoagulants		OR (95% CI)	Weight, %
	No. of Events	No. of Patients	No. of Events	No. of Patients		
UPETSG, ³¹ 1970	6	82	7	78	0.80 (0.26-2.49)	20.2
Tibbutt et al, ²⁸ 1974	0	13	1	17	0.17 (0.00-8.94)	1.6
Ly et al, ²⁵ 1978	1	14	2	11	0.37 (0.03-3.96)	4.5
Marini et al, ²⁶ 1988	0	20	0	10	Not estimable	
Levine et al, ²² 1990	1	33	0	25	5.80 (0.11-303.49)	1.6
PIOPED, ²⁷ 1990	1	9	0	4	4.24 (0.06-296.20)	1.4
Dalla-Volta et al, ²³ 1992	2	20	1	16	1.61 (0.15-16.82)	4.7
Goldhaber et al, ² 1993	0	46	2	55	0.16 (0.01-2.57)	3.3
Jerges-Sanchez et al, ²⁴ 1995	0	4	4	4	0.03 (0.00-0.40)	3.8
Konstantinides et al, ³ 2002	4	118	3	138	1.58 (0.35-7.09)	11.4
TIPES, ²⁹ 2010	0	28	1	30	0.14 (0.00-7.31)	1.7
Fasullo et al, ¹¹ 2011	0	37	6	35	0.11 (0.02-0.58)	9.3
MOPETT, ¹⁰ 2012	1	61	3	60	0.35 (0.05-2.57)	6.5
ULTIMA, ³⁰ 2013	0	30	1	29	0.13 (0.00-6.59)	1.7
TOPCOAT, ⁹ 2014	1	40	1	43	1.08 (0.07-17.53)	3.3
PEITHO, ⁸ 2014	6	506	9	499	0.66 (0.24-1.82)	24.8
Total	23	1061	41	1054	0.53 (0.32-0.88)	100.0



Heterogeneity: $\chi^2_{14} = 16.51$; $P = .28$; $I^2 = 15\%$
 Overall effect: $z = 2.45$; $P = .01$



Absolute Risk Metrics of Outcomes of Major Interest

Table 2. Absolute Risk Metrics of Outcomes of Major Interest

Outcome of Interest (No. of Studies Reporting)	No. of Events/No. of Patients, Absolute Event Rate (%)		No. Needed to Treat or Harm	P Value
	Thrombolytic Group	Anticoagulant Group		
All-cause mortality (16)	23/1061 (2.17)	41/1054 (3.89)	NNT = 59	.01
Major bleeding (16) ^a	98/1061 (9.24)	36/1054 (3.42)	NNH = 18	<.001
ICH (15)	15/1024 (1.46)	2/1019 (0.19)	NNH = 78	.002
Recurrent PE (15)	12/1024 (1.17)	31/1019 (3.04)	NNT = 54	.003
Age >65 y				
All-cause mortality (5)	14/673 (2.08)	24/658 (3.65)	NNT = 64	.07
Major bleeding (5) ^a	87/673 (12.93)	27/658 (4.10)	NNH = 11	<.001
Age ≤65 y				
All-cause mortality (11)	9/388 (2.32)	17/396 (4.29)	NNT = 51	.09
Major bleeding (11) ^a	11/388 (2.84)	9/396 (2.27)	NNH = 176	.89
Intermediate-risk PE				
All-cause mortality (8)	12/866 (1.39)	26/889 (2.92)	NNT = 65	.03
Major bleeding (8) ^a	67/866 (7.74)	20/889 (2.25)	NNH = 18	<.001

Abbreviations: ICH, intracranial hemorrhage; NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat; PE, pulmonary embolism.

^a Per individual trial criteria with ICH also included for any trials that did not prespecify this.

JAMA. 2014;311(23):2414-2421. doi:10.1001/jama.2014.5990



CASP SR評讀-6

- What are the overall results of the review? 這篇回顧呈現了什麼結果?
- 納入16篇 RCT，比較使用血栓溶解劑較抗凝血治療
 1. 死亡率顯著較低 (2.17% : 3.89%)，OR 0.53 (95%CI 0.32-0.88; p=0.01)，NNT=58人
 2. 肺栓塞復發風險較低 (1.17% : 3.04%, p=0.003)，NNT=54
 3. 重大出血風險較高 (9.24% : 3.42%, p <0.001)，NNH=18
 4. 顱內出血風險較高 (1.46% : 0.19%, p=0.002)，NNH=78

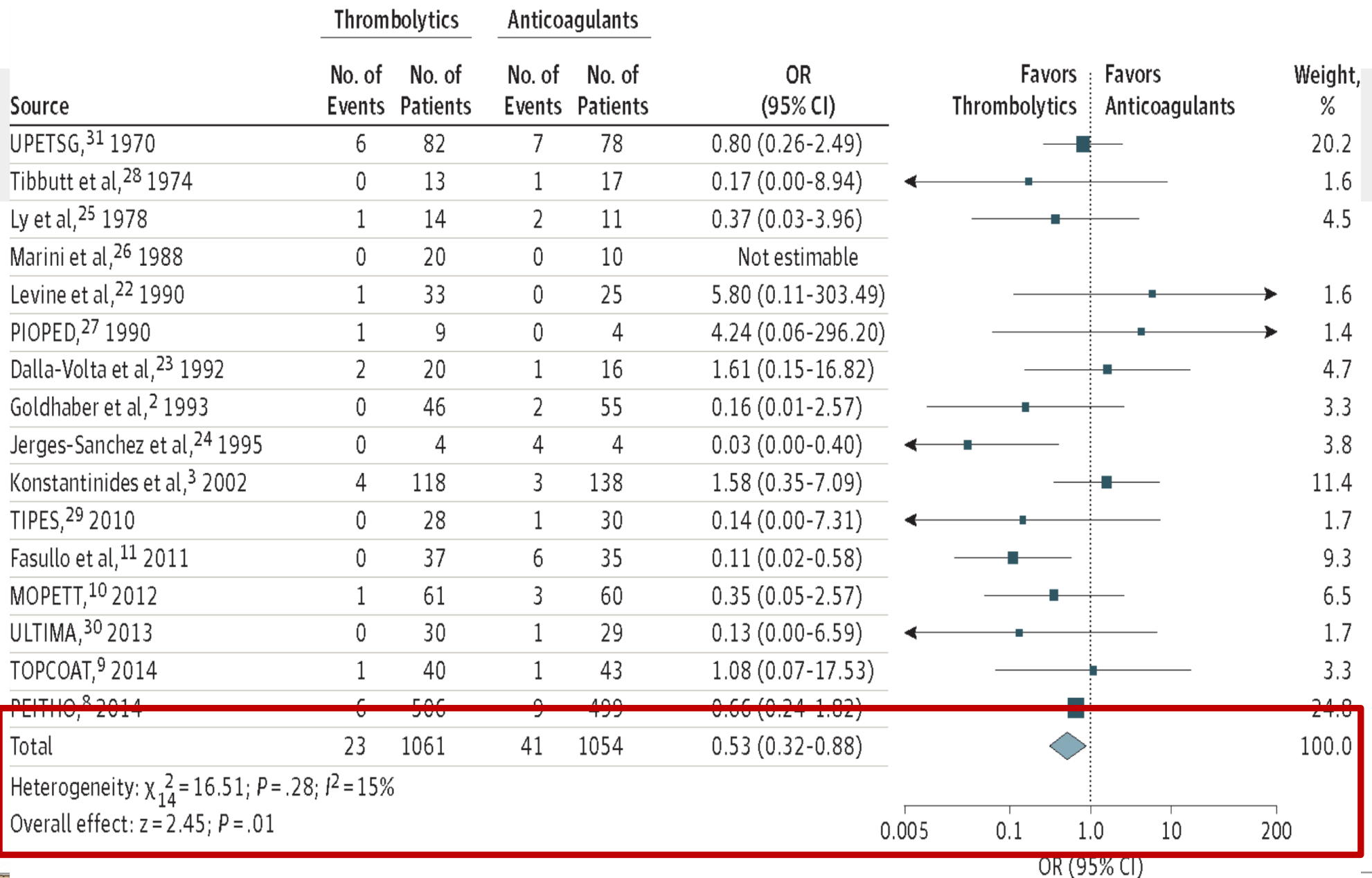


CASP SR評讀-7

How precise are the results? 結果精準嗎？

- 95%信賴區間-估計值的精確度、測量值分佈 範圍
- 效應大小 (effect size; ES) -實驗組與對照組間的差異、治療介入的影響程度和方向





CASP SR評讀-7

- **How precise are the results? 結果精準嗎?**
- 死亡風險 OR 0.53 (95% CI 0.32-0.88; $p=0.01$)
- 風險降低的差異從12-68% (差 56%)，
- NNT=39-222人，療效差異太大，



CASP SR評讀--8

- **Can the results be applied to the local population?** 此研究是否可應用到你的病患？
- **Baseline Characteristics of Trials** 各個研究收納的病患，是否和你手上病患的特質是相似的，建議做表格比較



CASP SR評讀-9

- Were all important outcomes considered? 是否所有重要的臨床結果都被考量到？
- 試驗終點為 **all-cause mortality, major bleeding, recurrent PE and ICH**, 都是重要的臨床終點



Absolute Risk Metrics of Outcomes of Major Interest

Table 2. Absolute Risk Metrics of Outcomes of Major Interest

Outcome of Interest (No. of Studies Reporting)	No. of Events/No. of Patients, Absolute Event Rate (%)		No. Needed to Treat or Harm	P Value
	Thrombolytic Group	Anticoagulant Group		
All-cause mortality (16)	23/1061 (2.17)	41/1054 (3.89)	NNT = 59	.01
Major bleeding (16) ^a	98/1061 (9.24)	36/1054 (3.42)	NNH = 18	<.001
ICH (15)	15/1024 (1.46)	2/1019 (0.19)	NNH = 78	.002
Recurrent PE (15)	12/1024 (1.17)	31/1019 (3.04)	NNT = 54	.003
Age >65 y				
All-cause mortality (5)	14/673 (2.08)	24/658 (3.65)	NNT = 64	.07
Major bleeding (5) ^a	87/673 (12.93)	27/658 (4.10)	NNH = 11	<.001
Age ≤65 y				
All-cause mortality (11)	9/388 (2.32)	17/396 (4.29)	NNT = 51	.09
Major bleeding (11) ^a	11/388 (2.84)	9/396 (2.27)	NNH = 176	.89
Intermediate-risk PE				
All-cause mortality (8)	12/866 (1.39)	26/889 (2.92)	NNT = 65	.03
Major bleeding (8) ^a	67/866 (7.74)	20/889 (2.25)	NNH = 18	<.001

Abbreviations: ICH, intracranial hemorrhage; NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat; PE, pulmonary embolism.

^a Per individual trial criteria with ICH also included for any trials that did not prespecify this.

JAMA. 2014;311(23):2414-2421. doi:10.1001/jama.2014.5990



CASP SR評讀-10

- **Are the benefits worth the harms and costs?**
這些好處隨之而來的傷害和花費是否值得？
- **考慮副作用、不良反應和成本效益 (cost-effectiveness)**
- **計算治療的花費和效益 COPE**
- **(Cost of Preventing an Event)= NNT × Time × Cost**



COPE (Cost of Preventing an Event)

- Plavix治療的支架栓塞風險降低 (0.4% : 1.4%) ， NNT為100人，重大心血管及腦血管事件 (MACCE)風險降低 (4.3% : 5.9%) ， NNT為 62.5人。
- $COPE = NNT \times Time \times Cost$
- MACCE的 $COPE = 62.5 * (18月 * 30天) * Plavix \text{ 一天一顆} \$51 = 1721250$
- 減少一個 MACCE發生，需花費 \$1721250 (170萬)。



牛津實證醫學中心證據等級表 2011 (翻譯 by EGRD Office)

臨床問題	證據等級 1*	證據等級 2*	證據等級 3*	證據等級 4*	證據等級 5*
此臨床問題多常見?	區域及當代隨機樣本的 (人口) 普查	切合當地環境普查的系統性回顧**	區域性非隨機樣本調查**	系列病例報告**	n/a
診斷或監測工具正確嗎? (診斷)	使用一致的參考 (黃金) 標準及盲化的斷代研究的系統性回顧	使用一致的參考 (黃金) 標準及盲化的斷代研究	非連續性研究或沒有使用一致的參考 (黃金) 標準的研究**	病例對照試驗、低品質或無獨立參考標準的研究**	基於基本原理的推斷
如果不治療會有什麼後果? (預後)	初期 (inception) 世代研究的系統性回顧	初期 (inception) 世代研究	世代研究或隨機對照研究的控制組**	系列病例報告、病例對照試驗或低品質的預後型世代研究**	n/a
這個介入治療有幫助嗎? (治療益處)	隨機對照試驗 (RCT) 或隨機序列治療試驗 (n-of-1) ^(a) 的系統性回顧	隨機對照試驗或有顯著療效的觀察型研究	非隨機控制的世代/追蹤研究**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷
介入治療的常見害處? (治療傷害)	隨機對照試驗 (RCT)、巢式病例對照試驗、隨機序列治療試驗 (n-of-1) ^(a) 或有顯著療效的觀察型研究的系統性回顧	隨機對照試驗或有顯著傷害 ^(b) 的異常觀察型研究	非隨機控制的世代/追蹤研究 (上市後監測) 提供足夠的樣本數去排除常見之危害 (關於長期危害, 需有足夠的追蹤時間)**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷
介入治療的罕見害處? (治療傷害)	隨機對照試驗 (RCT) 或隨機序列治療試驗 (n-of-1) ^(a) 的系統性回顧	隨機對照試驗或有顯著傷害的異常觀察型研究			
值得早期診斷嗎? (篩檢)	隨機對照試驗 (RCT) 的系統性回顧	隨機對照試驗	非隨機控制的世代/追蹤研究**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷

*如果研究品質差、不精確 (95% 信賴區間大)、PICO 和我們的臨床情境不盡相符, 或是證據間沒有一致性、絕對效果 (absolute effect size) 小, 證據等級需酌情降級! 反之, 如果絕對效果顯著, 證據等級可考慮升級!

**系統性回顧文獻優於單一研究文獻。

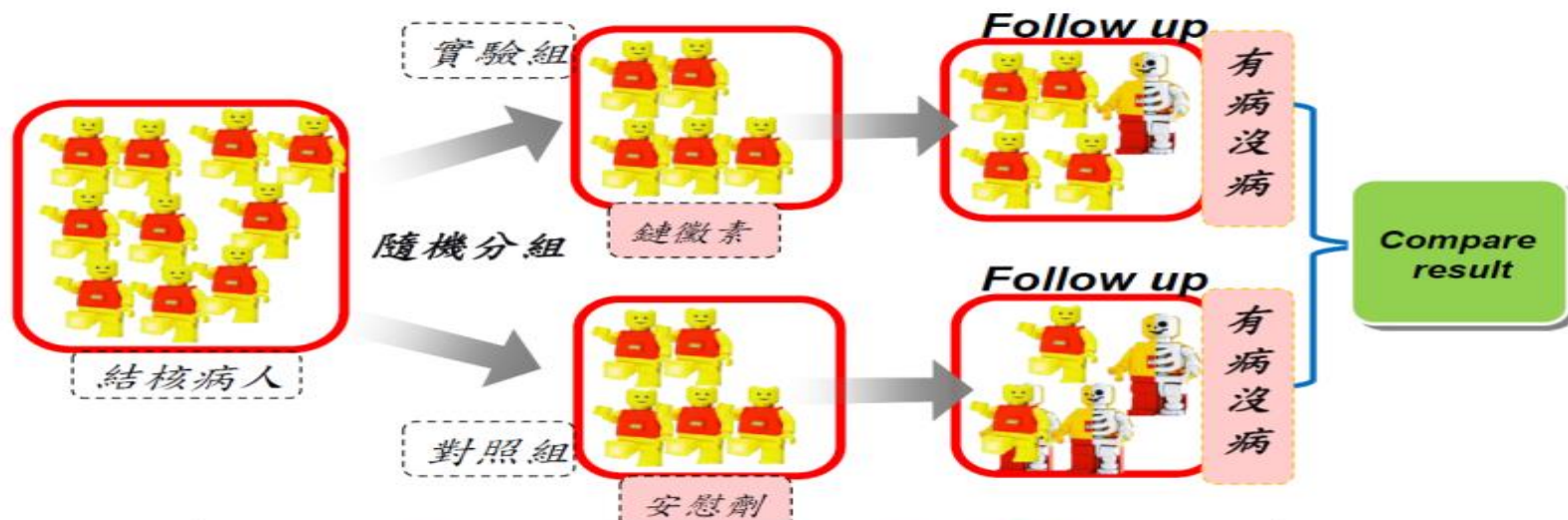
(a) 不同的治療方式 (A or B) 依隨機方式依序施行於同一個病人身上, 一組為 A-B 序列治療組, 另一組為 B-A 序列治療組。

(b) 有顯著危害是指超過 20% 的受試者有此傷害反應。

隨機對照試驗 Randomized Controlled Trial, RCT

定義：受試者隨機分配到實驗組或對照(控制)組，追蹤一段時間內的變因和結果。

Randomized Controlled Trials 隨機對照試驗



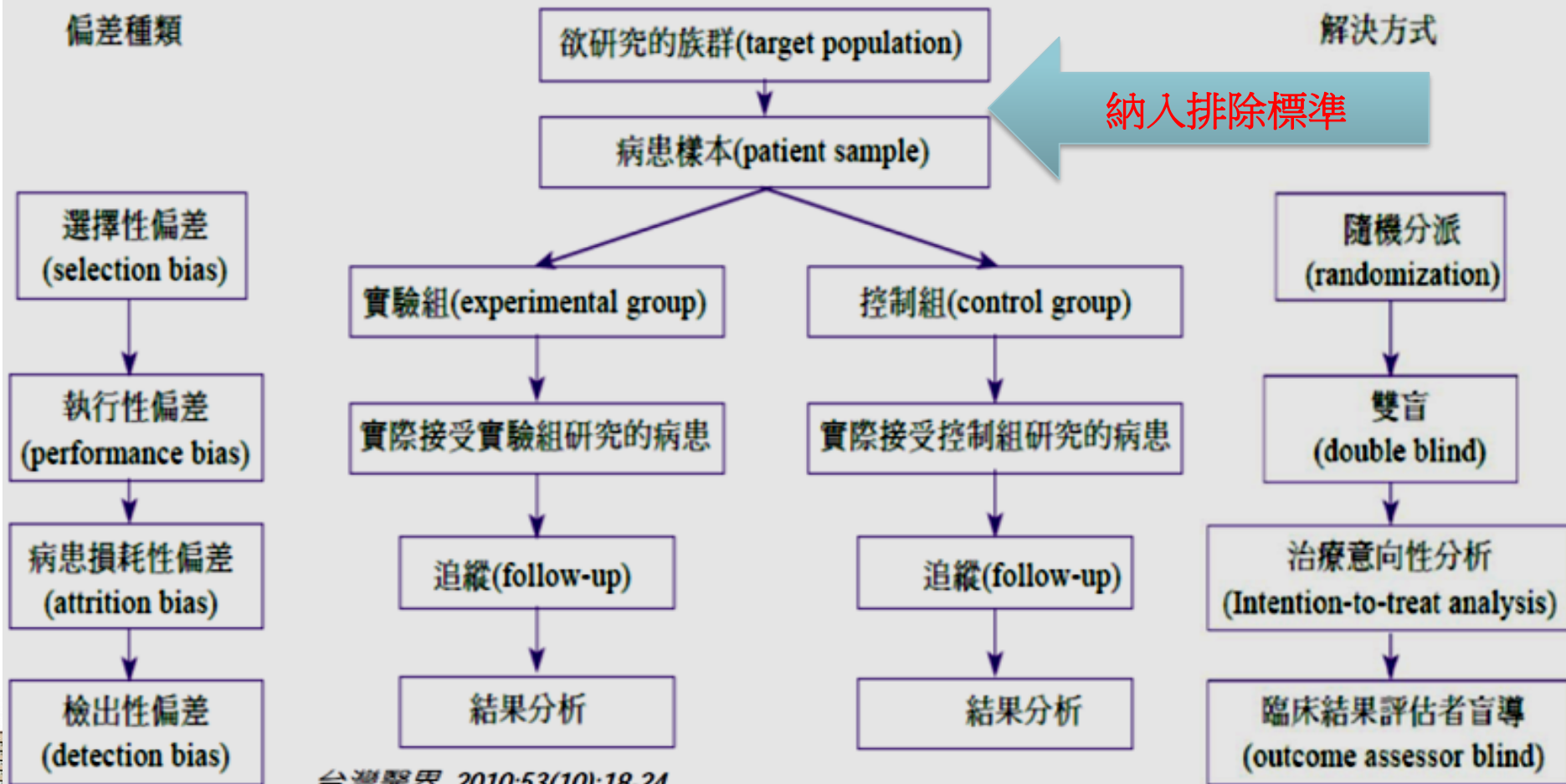
有介入·有對照·有隨機

27



隨機對照試驗中的偏差

Bias in randomized controlled trials



台灣醫界 2010;53(10):18-24



文獻評讀工具

【實證健康照護知識館】文獻評讀檢核表(英文版檔案連結)

出版機構 研究設計	Oxford CEBM	JBI	CASP	Cochrane	Ottawa Hospital Research Institute
Systematic Reviews	Systematic-Review Critical Appraisal Sheet	Checklist_for_ Systematic_Reviews_ and_Research_Syntheses	CASP-Systematic- Review-Checklist- 2018_fillable-form	ROBIS	AMSTAR 2
RCTs	RCT Critical Appraisal Sheet	Checklist_for_RCTs	CASP_RCT_Checklist_ PDF_Fillable_Form	Risk of Bias Tool RoB 2.0	
Quasi- Experimental		Checklist_for_Quasi- Experimental_Appraisal_Tool		ROBINS-I	
Diagnostic Test Accuracy	Diagnostic-Accuracy- Studies Critical Appraisal Sheet	Checklist_for_Diagnostic_ Test_Accuracy_Studies	CASP-Diagnostic- Checklist- 2018_fillable_form	QUADAS-2	
Cohort Studies		Checklist_for_ Cohort_Studies	CASP-Cohort-Study- Checklist- 2018_fillable_form		
Case Control Studies		Checklist_for_ Case_Control_Studies	CASP-Case-Control- Study-Checklist- 2018_fillable_form		
Qualitative Research	Qualitative-Studies Critical Appraisal Sheet	Checklist_for_ Qualitative_Research	CASP-Qualitative- Checklist- 2018_fillable_form		



CASP Randomised Controlled Trial (RCT) Checklist(2020)

2020

2014

Study and citation:

Section A: Is the basic study design valid for a randomised controlled trial?

1. Did the study address a clearly focused research question? <i>CONSIDER:</i> Was the study designed to assess the outcomes of an intervention? Is the research question 'focused' in terms of:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2. Was the assignment of participants to interventions randomised? <i>CONSIDER:</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
3. Were all participants who entered the study accounted for at its conclusion? <i>CONSIDER:</i>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

(A)研究結果可信嗎?

篩選問題

1. 研究問題是否清楚且聚焦?

是 不明確 否

考量點：一個聚焦的問題包括下列項目：

- 研究群體
- 介入措施
- 比較措施
- 研究的結果

2. 受試者是否確實被隨機分派到不同組別?

是 不明確 否

考量點：

- 如何進行隨機分派?
- 研究者是否被隱匿分組訊息?

本篇文獻是否值得繼續閱讀?



詳細問題

3. 受試者、健康相關工作人員及研究人員是否盲化?

是 不明確 否

考量點：



2014中文版與2020英文版差異

1. Main issues 3項改4項

2. 研究結果對於當地病人有幫助嗎? 改2題，內容修

正

6. 是否所有進入試驗的受試者在研究結論當中均被適當 是 不明確 否

的考量過?

3

考量點：

- 試驗有提早結束嗎?
- 受試者是否一經隨機分派，均納入最後的分析?



CASP Randomised Controlled Trial (RCT) Check list(2020)

- **11 questions** to help you make sense of a randomised controlled trial (RCT) ; **Main issues** :
- 1. **Section A-研究結果可信嗎? (Is the basic study design valid for a randomised controlled trial) -3**
- 2. **Section B -研究方法是否合理? (Was the study methodologically sound?)-3**
- 3. **Section C-研究結果為何?(What are the results?) -3**
- 4. **Section D -研究結果對於當地病人有幫助嗎? (Will the results help locally)-2**




CASP Randomised Controlled Trial (RCT) Checklist(2020)

How to use this appraisal tool:

- 問題A -基本研究設計有效性的篩選問題
- 設計有效繼續評估B-研究方法學是否合理，及是否值得回答 C和D .
- 記錄” 是(Yes)、否(No)、不明確(Can' t tell)” ， 空白處書寫

理由

CASP 隨機對照試驗檢核表

(A)研究結果可信嗎?			
篩選問題			
1. 研究問題是否清楚且聚焦?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 不明確	<input type="checkbox"/> 否
考量點：一個聚焦的問題包括下列項目：			
• 研究群體			
• 介入措施			
• 比較措施			
• 研究的結果			
2. 受試者是否確實被隨機分派到不同組別?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 不明確	<input type="checkbox"/> 否
考量點：			
• 如何進行隨機分派?			
• 研究者是否被隱匿分組訊息?			
本篇文獻是否值得繼續閱讀? 			
詳細問題			
3. 受試者、健康相關工作人員及研究人員是否盲化?	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 不明確	<input type="checkbox"/> 否
考量點：			



評讀文獻

穴位措施對同步化放療頭頸癌病人疲憊與 心率變異的改善成效

周雅惠¹ 王玉真² 葉美玲^{3*} 林倩仔⁴

摘要

背景

疲憊是頭頸癌病人於同步化放療期間最盛行的症狀，然而，穴位措施對頭頸癌病人之疲憊及心率變異效益仍未明確。

目的

評值穴位措施對接受同步化放療的頭頸癌病人之疲憊及心率變異改善成效。

方法

本隨機控制試驗研究採重複性測量，並以塊狀排列隨機分派病人至不同組別。穴位組與控制組的所有參與者均接受常規照護，穴位組再多接受六週體穴電刺激及耳穴貼壓。資料使用簡明疲憊量表及心率變異儀器收集，於前測、第1、2、3及6週進行測量。



CASP 隨機對照試驗檢核表

(A)研究結果可信嗎？

1.研究問題是否清楚且聚焦？

-聚焦的問題包括PICO

- 研究群體
- 介入措施
- 比較措施
- 研究的結果

穴位措施對同步化放療頭頸癌病人疲憊與 心率變異的改善成效

周雅惠¹ 王玉真² 葉美玲^{3*} 林倩仔⁴

摘要

背景

疲憊是頭頸癌病人於同步化放療期間最盛行的症狀，然而，穴位措施對頭頸癌病人之疲憊及心率變異效益仍未明確。

目的

評估穴位措施對接受同步化放療的頭頸癌病人之疲憊及心率變異改善成效。

方法

本隨機控制試驗研究採重複性測量，並以塊狀排列隨機分派病人至不同組別。穴位組與控制組的所有參與者均接受常規照護，穴位組再多接受六週體穴電刺激及耳穴貼壓。資料使用簡明疲憊量表及心率變異儀器收集，於前測、第1、2、3及6週進行測量。

是 不明確 否



CASP 隨機對照試驗檢核表

(A)研究結果可信嗎？

2.受試者是否確實被隨機分派到不同組別？

- 如何進行隨機分派？
- 研究者是否隱匿分組訊息？

是 不明確 否



隨機分派(Randomization)步驟

1. **產生隨機序號** (allocation sequence generation) 利用方法產生隨機序號，序號對應某種治療
2. **分派保密** (allocation concealment)：研究人員和受測者都不知道被分派到的治療方式
3. **序號執行** (allocated sequence implementation) 受測者須依分派到的序號執行對應的治療，不可隨意更換



隨機分派序號產生方式

- 簡單隨機分派 (simple randomization)：丟銅板、骰子
 - 程式隨機數字產生器 ($N < 100$ ，易產生不均衡的樣本數)
- 區段隨機分派 (block randomization) 確保兩組間人數相近(年齡...)



隨機分派序號產生方式

- 分層隨機分派 (Stratified randomization)

特定因子(ex: 年齡、性別...)影響結果, 在隨機分派的階段即納入考量, 讓重要因子(Ex: 男性)的組別分派達到平衡, 避免對試驗療效做出不正確的推論

Sex	Severity	Treatment Allocation
Male	Low	AABB ABAB....
	High	BAAB ABAB....
Female	Low	ABAB BBAA....
	High	ABBA BABA....



隨機分派序號產生方式

- 共變量應變式隨機分派 (covariate adaptive randomization)

因應多分層因子, 兼顧組間樣本數差異最小化(minimize), 動態的分派方式, 病人納入後根據截至目前為止的分層分派內容來決定, 3個治療組、3個分層因子, 收案50位

	Sex		Age Group		Disease Severity			
	Male	Female	0	1	Mild	Moderate	Severe	
Treatment A	9	8	8	9	8	4	5	17
Treatment B	10	7	6	11	8	5	4	17
Treatment C	9	7	7	9	8	3	5	16
	28	22	21	29	24	12	14	50



分派隱匿 (allocation concealment)

- 受試者分派前，沒人知道分派結果，降低選擇性偏誤 (selection bias)
- 受試者分派前，沒人知道分派方法(亂數表、抽卡片)，降低分派偏誤(allocation bias)
- 保護隨機分派前的分派順序 (allocation sequence)

方 法

一、研究設計

本研究為隨機控制試驗併用重複性測量。設定總樣本數為92位，每四位樣本數於任一區塊中達組均等的數量，由兩位未參與本研究的人員以隨機分派軟體 (Random Allocation Software 1.0) 中塊狀排列隨機化 (permuted block randomization) 程式產生電腦序號，再將序號及組別依序放入連續編碼之不透明信封。在取得參與者同意書後，由研究人員依序打開密封信封，依組別標示將參與者分派至穴位組或控制組。圖一呈現本研究設計與分派流程。穴位組及控制組均接受常規照護，穴位組另接受六週體穴電刺激及耳穴貼壓，兩組於前測、第1、2、3及6週測量疲憊及心率變異等結果變項。



CASP 隨機對照試驗檢核表

(A)研究結果可信嗎？

3. 是否所有進入試驗的受試者在研究結論當中均被適當的考量過？

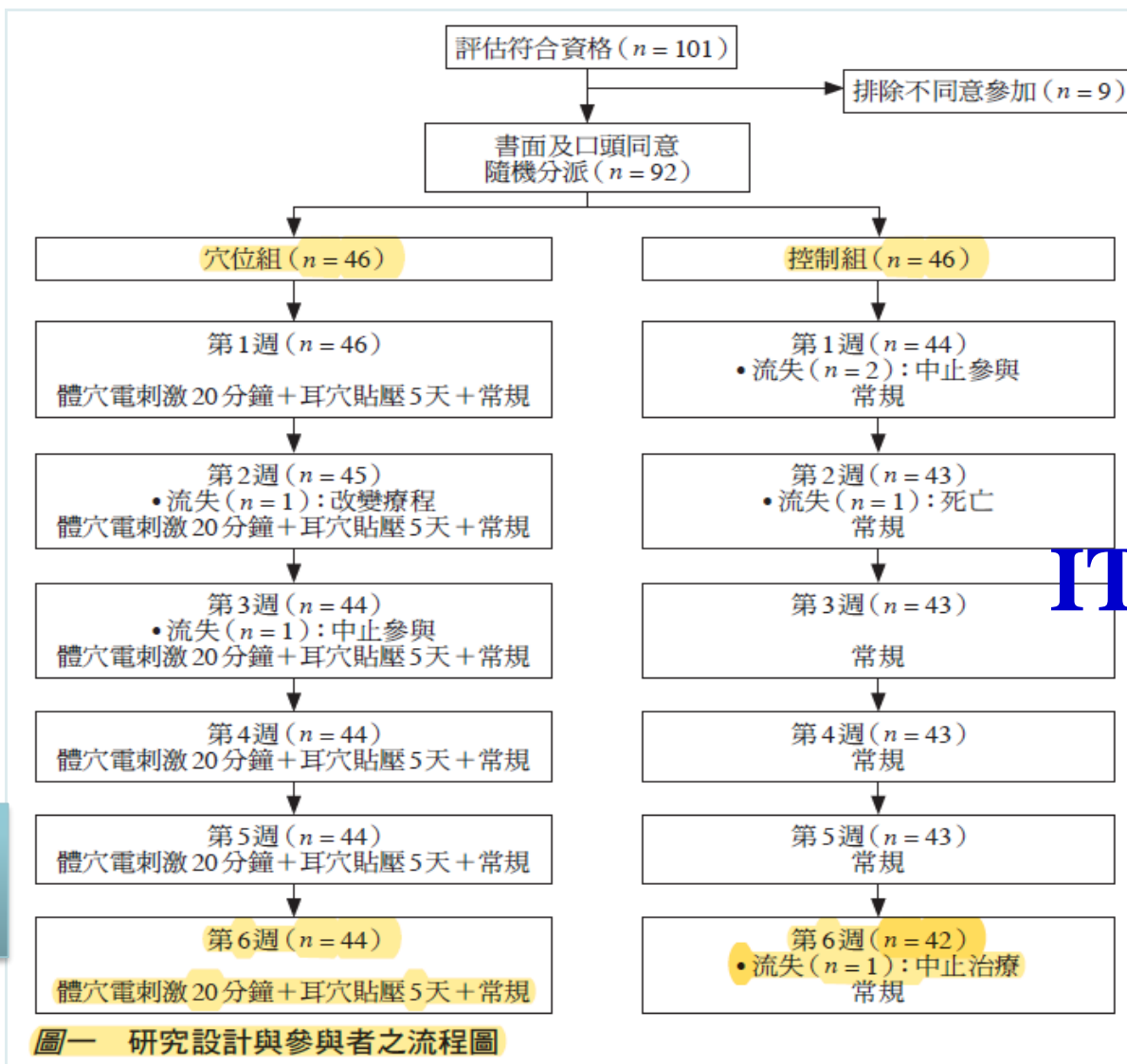
考量點：

- 試驗有提早結束嗎？
- 受試者是否一經隨機分派，均納入最後的分析？

是 不明確 否



進入試驗的受試者在結論均被考量



流失率
4.3%

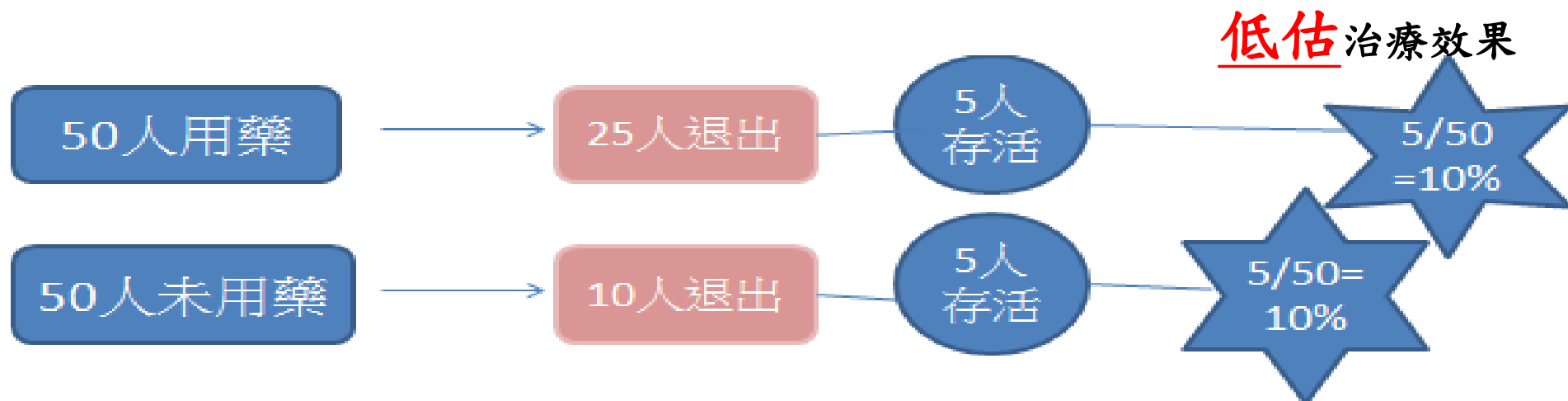
流失率
6.5%

圖一 研究設計與參與者之流程圖

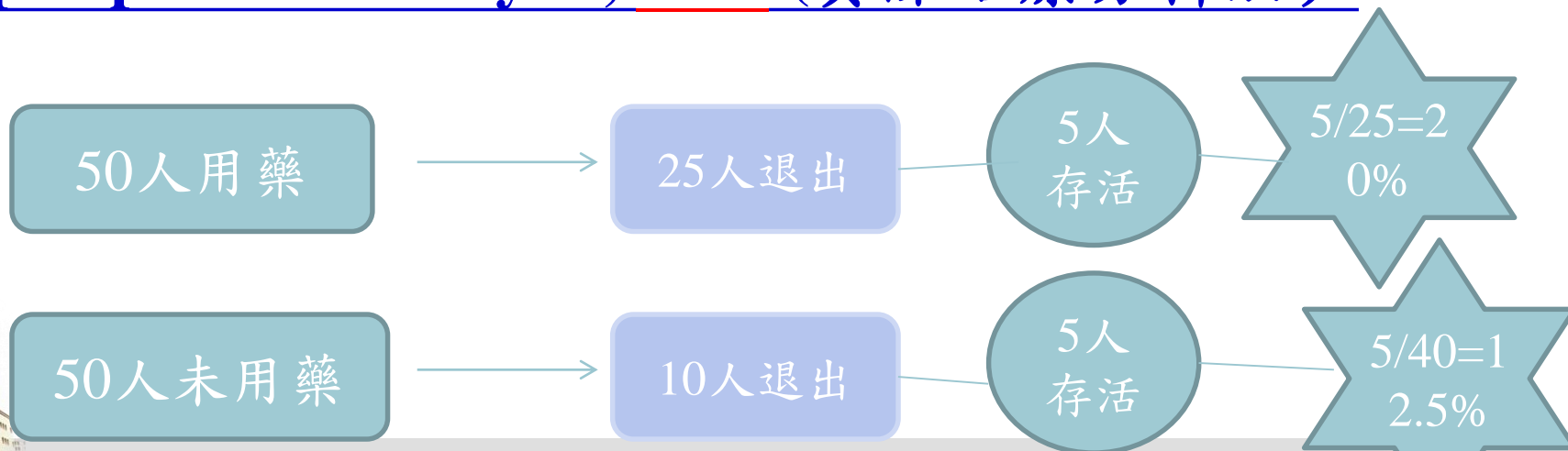


ITT & PPA 結果比較

- intention-to-treat, **ITT** (治療意向分析)



- per-protocol analysis, **PPA** (實際治療分析法) **高估** 治療效果



進入試驗的受試者在結論均被考量

表一

基本屬性及疾病特徵 (N = 86)

變項	穴位組 (n = 44)	控制組 (n = 42)	t / χ^2	p
	n (%)	n (%)		
年齡 (歲) ($M \pm SD$)	55.86 \pm 9.04	53.98 \pm 9.34	t = -0.95	.344
性別			$\chi^2 = 0.08$	> .999 ^a
男	39 (88.6)	38 (90.5)		
女	5 (11.4)	4 (9.5)		
婚姻狀態			$\chi^2 = 1.56$.281 ^a
已婚	33 (75.0)	36 (85.7)		
單身 / 離婚 / 分居	11 (25.0)	6 (14.3)		
教育程度			.2 = 1.63	.449



CASP 隨機對照試驗檢核表

(B) 研究方法是否合理

4. 受試者、健康相關工作人員及研究人員是否盲化？

考量點：

- 工作人員，如：醫師、護理師等
- 研究人員，特別指結果評估者

是 不明確 否



CASP 隨機對照試驗檢核表

(B) 研究方法是否合理

5. 各組研究對象在一開始進入試驗時的基本特性是否相似？

考量點：

- 審視可能的影響因素，如：年齡、性別、社會階層等，這些也被稱為基準值的特質。

是 不明確 否



基本屬性(baseline)

基本屬性及疾病特徵 (N = 86)

變項	穴位組 (n = 44)		控制組 (n = 42)		t / χ^2	p
	n (%)		n (%)			
年齡 (歲) (M ± SD)	55.86 ± 9.04		53.98 ± 9.34		t = -0.95	.344
性別					$\chi^2 = 0.08$	> .999 ^a
男	39 (88.6)		38 (90.5)			
女	5 (11.4)		4 (9.5)			
婚姻狀態					$\chi^2 = 1.56$.281 ^a
已婚	33 (75.0)		36 (85.7)			
單身/離婚/分居	11 (25.0)		6 (14.3)			
教育程度					$\chi^2 = 1.63$.443
高中以下	20 (45.5)		20 (47.6)			
高中	21 (47.7)		16 (38.1)			
專科(含)以上	3 (6.8)		6 (14.3)			
工作狀況					$\chi^2 = 1.30$.312 ^a
就業	36 (81.8)		30 (71.4)			
無就業或退休	8 (18.2)		12 (28.6)			
吸菸史					$\chi^2 = 0.14$.932
有	22 (50.0)		20 (47.6)			
無	9 (20.5)		10 (23.8)			
已戒	13 (29.5)		12 (28.6)			
喝酒史					$\chi^2 = 3.03$.219
有	14 (31.8)		19 (45.2)			
無	18 (40.9)		10 (23.8)			
已戒	12 (27.3)		13 (31.0)			
檳榔史					$\chi^2 = 3.17$.204
有	8 (18.2)		13 (31.0)			
無	20 (45.4)		12 (28.5)			
已戒	16 (36.4)		17 (40.5)			
腫瘤部位					$\chi^2 = 1.85$.396
口腔	25 (56.8)		28 (66.7)			
鼻咽	5 (11.4)		6 (14.3)			
咽喉						
腫瘤分期						
第二期						
第三期						
第四期						
手術					$\chi^2 = 0.37$.652 ^a
有	30 (68.2)		26 (61.9)			
無	14 (31.8)		16 (38.1)			
化療次數					$\chi^2 = 1.17$.557
< 3	10 (22.7)		13 (31.0)			

影響的疲憊、心率變異的干擾因素是否進行比較



CASP 隨機對照試驗檢核表

(B) 研究方法是否合理

6. 除了實驗的介入措施之外，各組的所有對待是否相同？

考量點：

- 清楚說明研究流程
- 除介入措施外的治療兩組是否一致
- 2組追蹤時間是否相同

是 不明確 否



CASP 隨機對照試驗檢核表

(C)研究結果為何？

7.介入措施的效果有多大？

考量點：

- 測量那些結果？
- 清楚界定主要結果？
- 研究結果發現？
- 是否有證據顯示有選擇性報告研究結果的情形？



介入措施的效果有多大？

1. 疲憊程度：穴位組：1.59上升至2.62/控制組：1.33上升至3.28
2. 正常心搏間期標準差：穴位組：20.27降至17.37/控制組24.6降至23.68
3. 低頻功率：穴位組164.3 降至97.13/控制組298.50降至189.28
4. 高頻功率：穴位組103.66下降至68.11、控制組222.60降至 172.78
5. 低頻／高頻功率比：穴位組3.49下降至 2.76，控制組2.76上升至3.32再降至2.86
6. 穴位措施的疲憊成效不具有顯著差異 ($\beta = 0.236, p = .429$)
7. 疲憊的時間效應：第1週 ($\beta = 0.699, p = .004$)、第2週 ($\beta = 0.597, p = .017$)、第3週 ($\beta = 0.910, p = .001$)、第6週 ($\beta = 2.030, p < .001$)
8. 組別與時間交互作用，穴位組相較控制組，第6週有顯著差異 ($\beta = -1.015, p = .036$)。
9. 正常心搏間期標準差、低頻功率、高頻功率及低頻／高頻 功率比等心率變異參數，與時間效應、組別與時間交互作用均無顯著差異 ($p > .05$)。



臨床意義要看效果估計值

某一研究追蹤二年，對照組死亡率15%，治療組死亡率10%，結果的呈現方式

呈現方式	代表的意義
Relative Risk (相對風險) $RR = 0.10 / 0.15 = 0.67$	治療組發生風險相對於對照組的倍數。RR=1兩組無差別，RR<1治療可降低風險，RR>1治療會增加風險 RR<1表示治療可降低死亡的風險
Absolute Risk Reduction (絕對危險降低度) $ARR = 0.15 - 0.10 = 0.05$ or 5%	治療組與對照組發生風險的絕對差異 治療的益處是降低5%的死亡率
Relative Risk Reduction (相對風險降低度) $RRR = 0.05 / 0.15 = 0.33$ or 33% Or $RRR = 1 - 0.67 = 0.33$ or 33%	相對於對照組，治療組降低風險的比率 (最常見的呈現方式) 相對於對照組，治療可以降低死亡的的機率33%
Number Needed to Treat (益一需治數) $NNT = 1 / ARR = 1 / 0.05 = 20$	要預防一位不良結果發生所必需治療的病人數 必需治療20位病人2年才能預防1人死亡



CASP 隨機對照試驗檢核表

(C)研究結果為何？

8. 介入措施的效果估計有多精確？

考量點：

- 95%CI 信賴區間為何？寬或窄
- 是否具有統計顯著性？ p 值 $< .05$

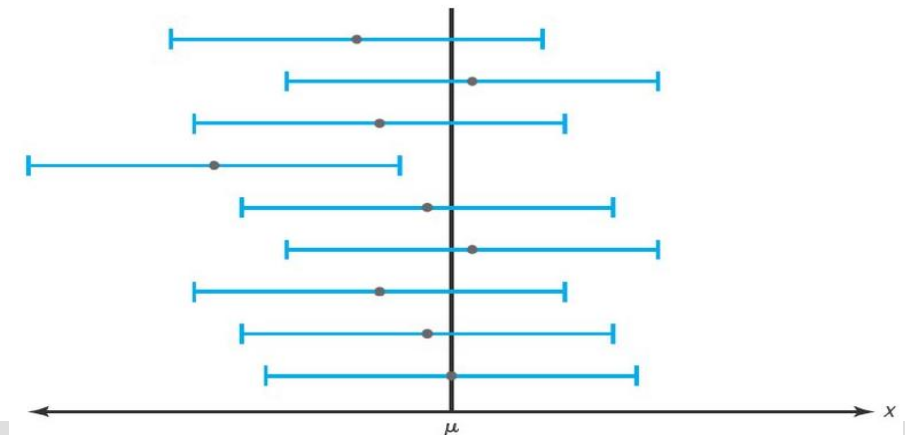


介入措施的效果估計有多精確？

95%CI(信賴區間)

- 平均致死率**45%** (**95CI:40%-50%**) :窄的**CI**，較精確
- 平均致死率**45%**(**95CI:1%-99%**):寬的**CI**，樣本很少
- 平均致死率**45%**(**95CI:-2%-53%**):寬的**CI**，樣本很少，

通過零點，無顯著差異。



CASP 隨機對照試驗檢核表

(C)研究結果為何？

9. 介入措施的利多於弊，並考量成本

考量點：

1. 介入措施的治療成效

2. 2組是否有傷害或副作用發生

3. 成本效益分析

5. 應用 Apply : Back to PICO																						
風險考量	(pathologic finding? Risk factors?)																					
成本效益	藥品/處置成本： <table border="1"><thead><tr><th>藥品名稱</th><th>成份</th><th>成份含量</th><th>規格量</th><th>單複方</th><th>價格</th><th>劑型</th></tr></thead><tbody><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>NTS:</td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>NTS:</td><td></td></tr></tbody></table> <p>根據健保藥品給付網頁： 據前述文獻評讀對患者(What)提供採用本藥品/處置的依據(Why) 在實做時，執行時需使用 who 人： 職別 是否須專業訓練 when 時： 解釋/完成同意書時間 準備時間 執行時間 監測/追蹤時間 where 地： 執行場所 which 物： 使用特材/耗材</p>	藥品名稱	成份	成份含量	規格量	單複方	價格	劑型						NTS:							NTS:	
藥品名稱	成份	成份含量	規格量	單複方	價格	劑型																
					NTS:																	
					NTS:																	
副作用(患者成本與順從度)	副作用(包含 Harm question)： Reference: Uptodate 患者或家屬配合的時間/配套準備																					



CASP 隨機對照試驗檢核表

(D)研究結果對於當地病人有幫助嗎？

10.研究結果是否可應用在你的情境或當地族群

考量點：

- 1.研究參與者與你照顧的人是否有差異？
- 2.研究結果是否會受參與者改變？
- 3.想要的信息沒有研究或報告？
- 4.研究是否存在會影響你決定的限制？



CASP 隨機對照試驗檢核表

(D)研究結果對於當地病人有幫助嗎？

11.研究的介入措施能否提供您所照顧的人的價值高於現有的措施？

考量點：

- 需要引入哪些資源(時間、金錢、技能發展或培訓)
- 您是否有足夠資源投入新措施



牛津實證醫學中心證據等級表 2011 (翻譯 by EGRD Office)

臨床問題	證據等級 1*	證據等級 2*	證據等級 3*	證據等級 4*	證據等級 5*
此臨床問題多常見?	區域及當代隨機樣本的 (人口) 普查	切合當地環境普查的系統性回顧**	區域性非隨機樣本調查**	系列病例報告**	n/a
診斷或監測工具正確嗎? (診斷)	使用一致的參考 (黃金) 標準及盲化的斷代研究的系統性回顧	使用一致的參考 (黃金) 標準及盲化的斷代研究	非連續性研究或沒有使用一致的參考 (黃金) 標準的研究**	病例對照試驗、低品質或無獨立參考標準的研究**	基於基本原理的推斷
如果不治療會有什麼後果? (預後)	初期 (inception) 世代研究的系統性回顧	初期 (inception) 世代研究	世代研究或隨機對照研究的控制組**	系列病例報告、病例對照試驗或低品質的預後型世代研究**	n/a
這個介入治療有幫助嗎? (治療益處)	隨機對照試驗 (RCT) 或隨機序列治療試驗 (n-of-1) ^(a) 的系統性回顧	隨機對照試驗或有顯著療效的觀察型研究	非隨機控制的世代/追蹤研究**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷
介入治療的常見害處? (治療傷害)	隨機對照試驗 (RCT)、巢式病例對照試驗、隨機序列治療試驗 (n-of-1) ^(a) 或有顯著療效的觀察型研究的系統性回顧	隨機對照試驗或有顯著傷害 ^(b) 的異常觀察型研究	非隨機控制的世代/追蹤研究 (上市後監測) 提供足夠的樣本數去排除常見之危害 (關於長期危害, 需有足夠的追蹤時間)**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷
介入治療的罕見害處? (治療傷害)	隨機對照試驗 (RCT) 或隨機序列治療試驗 (n-of-1) ^(a) 的系統性回顧	隨機對照試驗或有顯著傷害的異常觀察型研究			
值得早期診斷嗎? (篩檢)	隨機對照試驗 (RCT) 的系統性回顧	隨機對照試驗	非隨機控制的世代/追蹤研究**	系列病例報告、病例對照試驗或歷史對照試驗**	基於基本原理的推斷

*如果研究品質差、不精確 (95% 信賴區間大)、PICO 和我們的臨床情境不盡相符, 或是證據間沒有一致性、絕對效果 (absolute effect size) 小, 證據等級需酌情降級! 反之, 如果絕對效果顯著, 證據等級可考慮升級!
**系統性回顧文獻優於單一研究文獻。

(a) 不同的治療方式 (A or B) 依隨機方式依序施行於同一個病人身上, 一組為 A-B 序列治療組, 另一組為 B-A 序列治療組。

(b) 有顯著危害是指超過 20% 的受試者有此傷害反應。

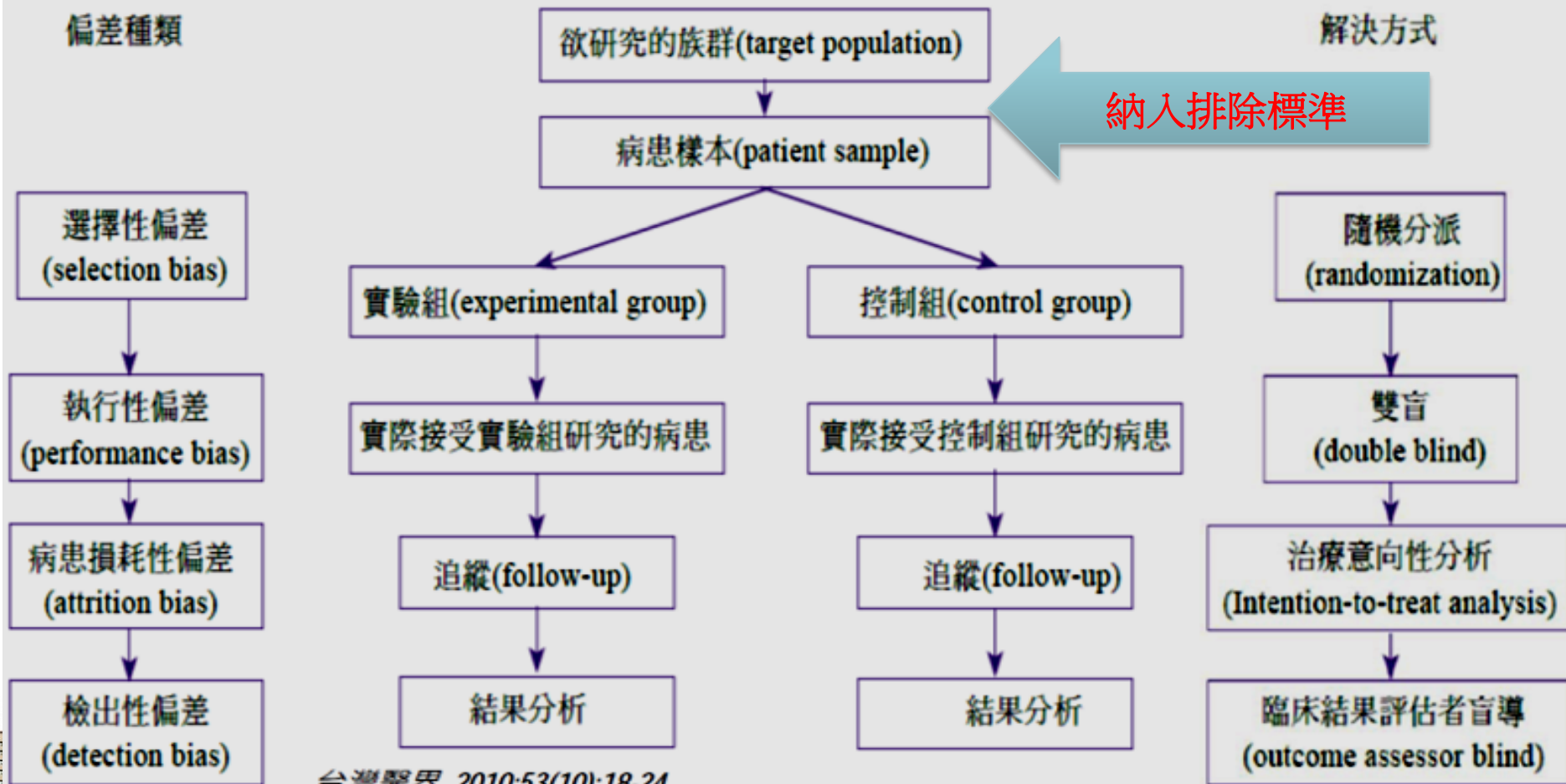
證據等級(oxford level of evidence 2011)

- 證據等級降級-PICO問題和臨床情境不相符，或證據之間沒有一致性、絕對效果小，和研究品質差、不精確（95%CI信賴區間大）
- 證據等級升級-研究絕對效果顯著



隨機對照試驗中的偏差

Bias in randomized controlled trials



謝謝聆聽

