

# 林口長庚醫院實證醫學講義〔初階〕

## 何謂實證醫學

### 實證醫學的定義：

實證醫學 (EBM, Evidence-based medicine) 是以流行病學和統計學的方法，從龐大的醫學資料庫中嚴格評讀、綜合分析找出值得信賴的部分，並將所能獲得的最佳文獻證據，應用於臨床工作中，使病人獲得最佳的照顧。(Definition of EBM: Use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. EBM is the integration of best research evidence with clinical expertise and patients' unique biology, values and circumstances. ~ Sackett DL, Straus SE, Richardson S, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 3rd ed. Churchill Livingstone. 2005)

西元 1972 年，英國臨床流行病學者 Archie Cochrane 提出「謹慎地、明確地、明辨慎思的採用目前最佳的證據，作為照顧病人臨床決策的參考」。(Conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about individual patients. ~ Archie Cochrane 1972)

### 實證醫學的教學暨學習目標：

養成醫師及醫護人員獨立思考，終身學習的一個模式。

初級課程：介紹實證醫學五步驟及快速閱讀論文（利用 RAMbo，主要介紹治療研究及 VIP, Meta-analysis, NNT, NNH）。

進階課程：如何進行 Critical Appraisal（詳細介紹診斷、治療、病因、預後及系統性回顧等各種研究），並將結果寫成 CAT (Critically Appraised Topic)。

**Wikipedia:** Evidence-based medicine (EBM) aims to apply the best available evidence gained from the scientific method to medical decision making. It seeks to assess the quality of evidence of the risks and benefits of treatments (including lack of treatment).

## 實證醫學起源

### 實證醫學的由來：

西元 1972 年，英國臨床流行病學者 Archie Cochrane 提出「謹慎地、明確地、明智的採用目前最佳的證據，作為照顧病人臨床決策參考」，並強調 randomized controlled trials 重要性，認為所有醫療行為都應有嚴謹研究及證實為有效的根據。

在 1980 年代，美國腎臟科醫師暨臨床流行病學家 David L. Sackett 在加拿大 McMaster 大學運用臨床流行病學與統計學教導推行實證醫療〔Evidence-based clinical practice〕。

西元 1992 年 Evidence-based Medicine 一詞由加拿大 McMaster 大學 Gordon Guyatt 所領導的學術組織正式命名。1992 英國國家衛生部成立實證醫學中心，以 Archie Cochrane 之名命名，並由 David L. Sackett 擔任實證醫學中心主任，進而促成 1993 年 Cochrane Collaboration 的設立。

同年，英國的 National Health Service Research and Development Program 組織設置研究發展部，並在牛津大學設立研究中心，開始與全世界專家對各醫學領域的隨機對照研究進行系統性文獻回顧評論。目前世界各地有 13 個國家、15 個實證醫學中心〔Cochrane Center〕在積極推動這個工作，其目標是從龐大的醫學資料庫中嚴格過濾、評讀這些文獻，並做系統性文獻回顧及綜合分析，以方便應用於臨床工作中，作為照護病患的依據。

## 為何實證醫學

### 為何實證醫學

醫師在處置病人所面臨的問題時有許多不確定性，這種不確定性常以機率表示，而機率的估計，可以來自個人的經驗，但是免不了有某種程度的偏差，因此我們可以借助客觀可信的臨床研究結果，作為照顧病人的主要依據。實證醫學是具有科學方法，以及人文特質的診療模式，並且以病人為中心，以問題為導向的臨床行動，正確的應用可以提昇整體的醫療品質。

另一方面電腦網路在實證醫學的應用扮演重要的角色，文獻資料可經由網路快速查詢，最新的醫學進展可以立即見於網路，比傳統幾年才出版一次的教科書更 update。同時集合學者回顧所有嚴謹發表或未發表的醫學文獻，做成最接近正確的結論，醫師不須花很多時間便能了解其要旨，利用這些資源醫師可以節省閱讀大量文獻的時間。

未來隨著資訊科技的發展，醫師與病人可以很容易的從網路或其他管道獲得以實證為基礎的資訊，為了跟上醫學進展最新的腳步及病人被告知的權利，同時提供高品質的醫療照護，實證醫學應是醫學教育的核心原則。臨床經驗也必需與實證醫學結合，以提供病人最適當之醫療照護，醫師針對所照顧病患的問題，應以實證的精神進行探討，並且以審慎嚴謹的流行病學精神，從事醫學研究與治療，進而提昇醫療品質。

## 實證醫學進行

## 實證醫學進行

實證醫學的實行五個步驟〔Five steps to practice EBM〕包括：

- Step 1. Converting the need for information (about prevention, diagnosis, prognosis, therapy, causation, etc.) into an answerable question.
- Step 2. Searching the best evidence with which to answer that question.
- Step 3. Critically appraising the evidence for its validity (closeness to the truth), impact (size of the effect), and applicability (usefulness in our clinical practice).
- Step 4. Integrating the evidence with our clinical expertise and patients' unique biology, values and circumstances.
- Step 5. Evaluating our effectiveness and efficiency in executing steps 1-4 and seeking ways to improve them both for next time.

換句話說即是按下列五個步驟來進行 (5 As)：

1. Asking an answerable question〔提出可回答的臨床問題 Ask〕
2. Tracking down the best evidence〔搜尋最佳實證文獻資料 Acquire〕
3. Critical appraisal〔謹慎的文獻評讀 Appraisal〕
4. Integrating the appraisal with clinical expertise and patients' preference〔臨床應用 Apply〕
5. Evaluation the effectiveness and efficiency in executing steps 1-4〔評估改善 Audit〕

## 步驟一

### 步驟一 Asking Answerable Clinical Questions (Ask – PICO format)

Converting the need for information (about prevention, diagnosis, prognosis, therapy, causation, etc.) into an answerable question. 將個別病患的臨床情形提出具體可回答的問題。〔Asking an answerable question〕

臨床問題可以分為兩種：“Background” question and “Foreground” question。一個良好的臨床問題結構如下〔Well-built clinical question〕：

#### “Background” question

1. Ask general knowledge about a disorder.
2. Have two essential components:
  - a. A question root (who, what, why, when...) with a verb
  - b. A disorder, or an aspect of a disorder

#### “Foreground” question

1. Ask for specific knowledge about managing patients with a disorder.

2. Have four (or three) essential components (PICO format):
  - a. Patient and/or problem
  - b. Intervention (treatment A)
  - c. **Comparison intervention** (treatment B)
  - d. Clinical outcomes

**There are four elements of a well-formulated question (PICO)**

完整描述四項目 - Patient, intervention, comparison, and outcome.

1. **Patient** ~ Who is the patient or what is the problem being addressed?
2. **Intervention** ~ What is the intervention?
3. **Comparison** ~ What are the alternatives?
4. **Outcome** ~ What are the outcomes?

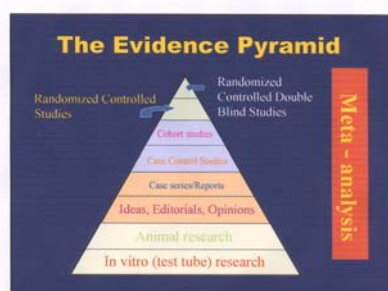
**學習目標：**  
Ask 提出可回答的臨床問題: use PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) format

**步驟二**

**步驟二 Searching the Best Evidence (Acquire – Level of evidence)**

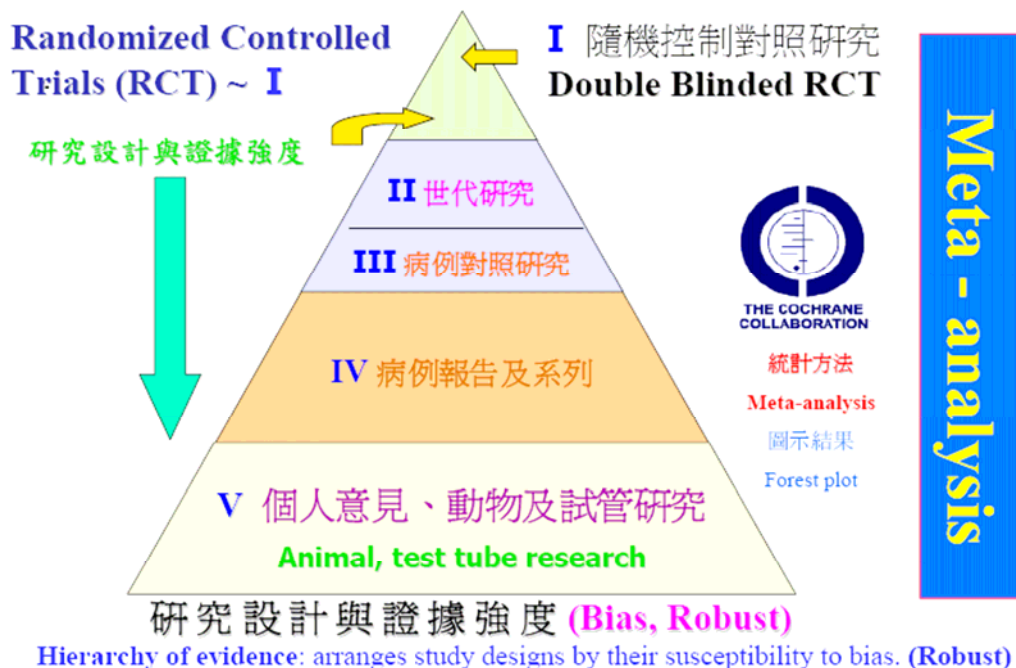
尋找相關的醫學證據〔包括各種文獻及資料庫，發表及未發表的研究成果〕，包括台灣、華人、亞洲人的資料。搜尋最佳實證資料，一是使用原始論文資料庫〔primary journals or databases〕如 JAMA, NEJM, Lancet，二是直接使用經過整理的醫學資料庫 (secondary journals or databases)，建議先直接使用這些經過整理的醫學資料庫〔如 CDSR, CCTR, DARE, ACP journal club〕，另外可以從 PubMed 或 Medline 等資料庫中搜尋。盡量搜尋與病人問題相同且證據等級〔\*level of evidence〕較高的文獻，再謹慎的評讀與評估其在此病人問題的適用性。

\*Level of evidence (The evidence pyramid 證據金字塔圖): 在實證醫學的觀念裡，文章是有階級的 (hierarchy)，亦即 systematic review 和 meta-analysis 的文章最有價值，單篇 randomized controlled trial 次之，其他類型的文章又次之，我們在搜尋文獻時也運用這個的觀念，先由重要的文章看起。除了傳統的醫學雜誌 (primary journals)，實證醫學更強調對 secondary journals 的搜尋，後者乃對品質較佳的文獻進行主題性、系統性回顧及綜合分析 (topic, systematic review and meta-analysis)，並區分文獻證據的等級，依據科學證據的強度，作為優先採納與否的依據，可以提高所尋得文獻的品質及大幅減少搜尋文獻的時間。



# The Evidence Pyramid

## Level of Evidence I~V

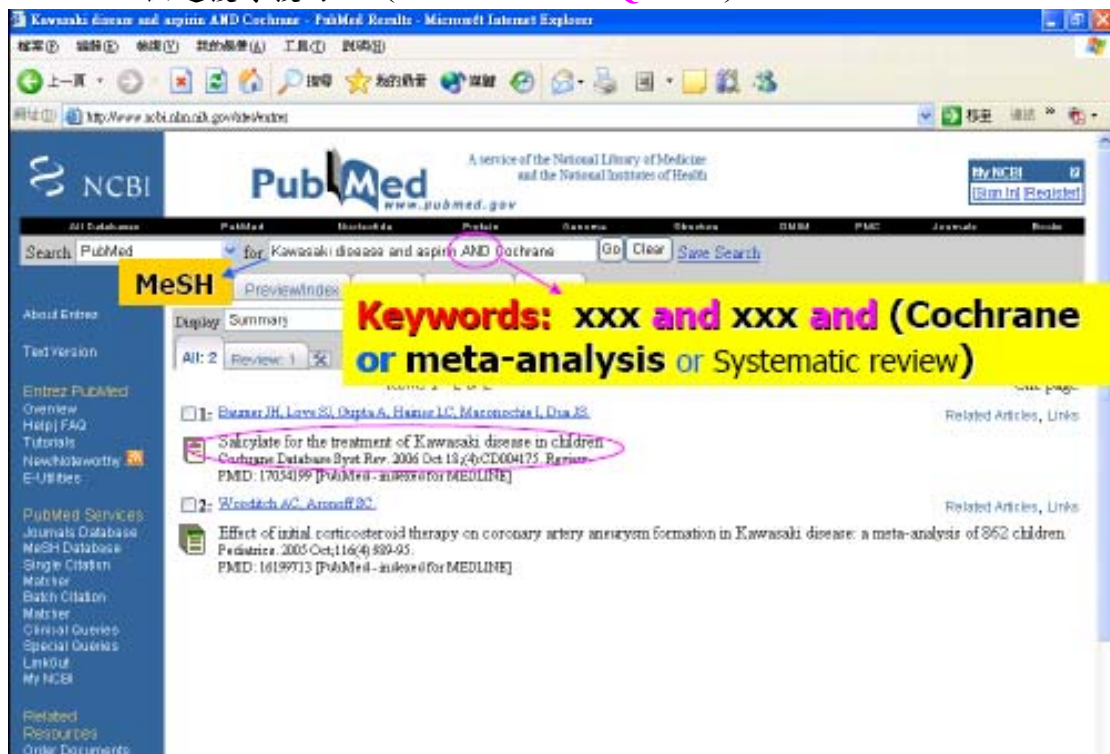


Grade of Recommendation	Level of Evidence	Therapy
[A] <small>From: Oxford Center for EBM</small>	1a	Systematic review (with homogeneity) of RCTs
	1b	Single RCT (randomized controlled trial)
	1c	'All-or-none'
[B] <b>研究設計與證據的強度</b> <small>Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 2nd ed. David L. Sackett, Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, William Rosenberg, R. Brian Haynes. Churchill Livingstone. 2000, p173-177</small> <small>Guideline 證據等級 (Levels of Evidence): 臨床指引(Guideline)建議的形成是根據文獻的證據等級而來, 建議強度與證據等級有關, 但建議強度並非表示建議的重要性。</small>	2a	Systematic review of cohort studies
	2b	Cohort study or poor RCT
	2c	'Outcomes' research
	3a	Systematic review of case-control studies
	3b	Case-control study
[C]	4	Case series
[D]	5	Expert opinion, physiology, bench research

實證醫學的四個主要資料庫（尚有其他更多資料庫）：

1. ACP Journal Club: 含括「ACP Journal Club」（American College of Physicians，美國內科醫師學會出版）與「Evidence-Based Medicine」（ACP 與 British Medical Journal Group 合作出版）兩種出版品，每月至少過濾 50 種以上核心期刊，搜尋最佳之原始與評論性文章，結構化整理出其中重要實證所得。
2. CDSR: Cochrane Database of Systematic Reviews 為「Cochrane 合作研究機構」（Cochrane Collaboration）所出版，其為一個人與機構共同組成之國際性網路組織，有系統的研究上百種期刊文獻，專門從事有系統的評論儲備、維護和傳遞影響醫療保健相關之業務主題性評論。
3. DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 收錄評論性文章的全文型資料庫，由 National Health Services' Centre for Reviews and Dissemination（NHS CRD）組織出版，此一組織針對部份經過評估、挑選有學術價值的醫學期刊中選出系統性評論的文章，並將之集合而成 DARE。
4. CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials 超過 400,000 筆有關健康保健的控制實驗樣品參考型書目資料，內容包括 RCT〈Randomized Controlled Trials〉及 CCT〈Clinical Controlled Trials〉。由 Cochrane groups 及其單位組織將 Medline 及 EMBASE 檢索出來的隨機樣品文獻登記集中而成。

PubMed 快速搜尋技巧：（include **Clinical Queries**）



學習目標：

Acquire (search the best evidence) 搜尋最佳實證文獻資料: Search PubMed skill, 判斷研究設計及 Level of evidence。 PubMed 搜尋: Text word (keyword) 及 MeSH (subject heading); Booleans (AND, OR, NOT), NEAR/ADJ 及 truncations (\* and \$); limit (clinical queries & methodological filter, e.g. publication type)

## 步驟三

### 步驟三 Critical Appraisal the Evidence (Appraisal – VIP principle)

Critically appraising the evidence for its validity (closeness to the truth), impact (size of the effect), and applicability (usefulness in our clinical practice). (VIP principle)  
評估各種醫學報告的可信度、影響程度及臨床可使用性，並作成結論。

**Validity** (closeness to the truth): chance (p value, power, confident interval), bias (selection, measurement, recall bias)?

**Impact** (size of the effect): NNT, NNH (ARR, ARI, RRR...)

**Practice applicability** (usefulness in our clinical practice)

**Validity** (closeness to the truth): 評估文章的可信度和實用性，應注意研究選入病人的條件，治療追蹤統計的方法，以及結果的定義，也應注意：

1. 這些病人的分組是隨機分派的嗎？(randomized?)
2. 分派的方法是否保密？(allocation concealment?)
3. 分派的兩組在治療開始時的 baseline 是否相似？若不相似，是否用統計的方法來修正，或增加被研究者的數目，這些代表隨機分配的方法是否適當？
4. 除了研究治療項目以外，其他的治療在各組間是否相同？(similar treatment)
5. 治療方法對病患、醫護人員、研究者是否 blinded (non-blinded, single blinded, double blinded, or triple blinded) ？
6. 追蹤是否完整？(follow-up duration) (> 80% follow up, 失聯者少於 20% 為佳)
7. 分析時是否利用 intention-to-treat analysis 分析？ (vs. per protocol analysis)

當我們在閱讀每一篇文章時，要注意是否符合這些基本原則，若是沒有，為什麼沒有，對於結果有沒有影響？另外還要考慮這樣的 outcome 對病人實際上的意義為何？重不重要 (Impact? NNT, NNH?)？

**Impact (size of the effect)：**計算 NNT (益一治療數 Number needed to treat), NNH (Number needed to harm) 的病人數目 [ 及其 95%信賴區間 ]

ARR (absolute risk reduction)：絕對風險比率差 (風險比率差異之絕對值)，實驗組和控制組產生不同結果比率之間的差異，其算法為： $ARR = |EER - CER|$

RRR (relative risk reduction)：相對風險比率差，實驗組和對照組間產生的風險比率所降低的相對百分比。其算法為： $RRR = |EER - CER| / CER$

Number needed to treat (NNT = 1/ARR)：需要被治療的病人數目(益一治療數)，是絕對風險比率差異值的倒數 (1/ARR)，即使一位病人達到實驗組治療之有益結果 (或預防產生一個不良結果) 所需治療的病人數目。

Number needed to harm (NNH = 1/ARI)：需要被傷害的病人數目。除了考慮治療的好處外，也要考慮治療帶來的壞處，當病患接受了實驗組的治療後，可能會有病人產生副作用，亦即對多少病人數目進行實驗組療法，與對照組做比較後，會有多一個病人產生不良副作用。其算法為  $NNH = 1/ARI$ 。

**Number needed to treat (NNT) = 1/ARR: The number of patients that need to be treated to prevent one bad outcome or get one good outcome.**

ARR (Absolute Risk Reduction) = |EER (Experimental Event Rate) - CER (Control

Event Rate) |絕對值、Number needed to treat,  $NNT = 1/ARR$  (增加一位病患得到某種處置好處所需的治療病人數)、相對危險度減少百分比 (Relative Risk Reduction, RRR)

例如：Occurrence of diabetic retinopathy at 5 years among insulin-dependent diabetes in the DCCT trial.

Usual insulin regimen (CER: control event rate): 38%

Intensive insulin regimen (EER: experimental event rate): 13%

#### **Risk reduction (calculation)**

Absolute risk reduction (ARR)

$$= |CER - EER| = 38\% - 13\% = 25\%$$

Relative risk reduction (RRR)

$$= |CER - EER| / CER = 25\% / 38\% = 66\%$$

Number needed to treat (NNT)

$$= 1/ARR = 1/25\% = 4 \text{ patients (病人數目取整數)}$$

#### **Number needed to harm (NNH)=1/ARI : The number of patients that need to be treated to cause one bad outcome (being harmed)**

絕對危險度增加百分比 (absolute risk increase, ARI) = |EER (Experimental Event Rate) - CER (Control Event Rate)|、Number needed to harm,  $NNH = 1/ARI$  (增加一位受試者罹患某種醫源性傷害的治療病人數)

例如：The proportion of patients with at least one episode of symptomatic hypoglycemia.

Usual insulin regimen (CER: control event rate): 23%

Intensive insulin regimen (EER: experimental event rate): 57%

#### **Risk increase (calculation)**

Absolute risk increase (ARI) = |EER - CER| = 57% - 23% = 34%

Relative risk increase (RRI) = |EER - CER| / CER = 57% - 23% / 23% = 148%

Number needed to harm (NNH) = 1/ARI = 1/0.34 = 3 patients (病人數目取整數)

#### **95%信賴區間**

我們常應用的 P 值，是比較兩組是否有顯著的差異，但只要樣本數夠大，就算只有些微差異也變得顯著，統計學上的顯著不一定代表臨床上有重大顯著意義。許多統計學家認為 95% 信賴區間 (Confidence interval, CI) 比較有意義，該範圍代表有 95% 的機會涵蓋真正的療效。CI 的寬度代表該研究的精確度 (precision)，如果 CI 越窄，代表我們越有信心評估治療的療效。

Confidence interval (CI)：信賴區間或範圍，指在某一信賴程度內，由樣本統計量所求出預期可以包括母群體的範圍，用以評估不確定性的指標。信賴區間通常設為 95%，這個數值的範圍代表我們對於母群體的推估具有確信 95% 為真的信心。

**How to read a forest plot in Meta-analysis (example from AJKD 2004;43:197-208):**



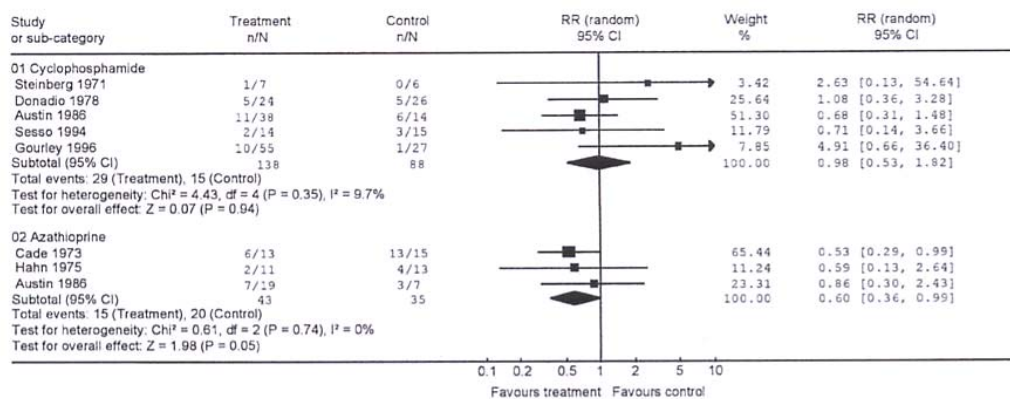


Fig 2. Effect of cyclophosphamide and azathioprine plus steroids versus steroids alone on overall mortality in patients with DPLN. There is no significant reduction in risk for mortality with cyclophosphamide, whereas azathioprine significantly reduces the risk. Heterogeneity across these trials is not significant.

## Forest plot (Meta-analysis)

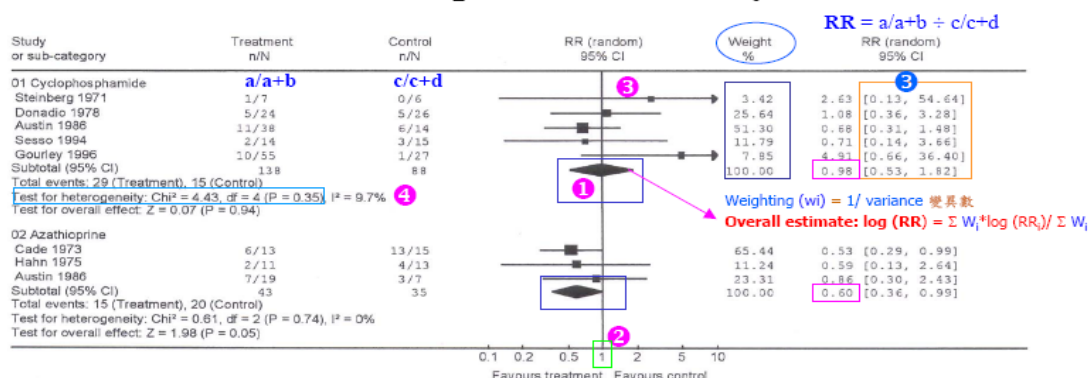


Fig 2. Effect of cyclophosphamide and azathioprine plus steroids versus steroids alone on overall mortality in patients with DPLN. There is no significant reduction in risk for mortality with cyclophosphamide, whereas azathioprine significantly reduces the risk. Heterogeneity across these trials is not significant.

- ① **Summary effect:** Diamond-shaped symbols represent the summary estimator of overall effect pooling the weighted effect of individual RCTs.
- ② **Null Hypothesis (RR, OR, HR = 1, mean difference = 0):** a vertical line at 1.0 representing equivalence in risk for an outcome with experimental and control treatment. Values of RR less than 1 indicate a reduction in risk for the outcome with the experimental treatment. Conversely, values of RR more than 1 indicate an increase in risk.
- ③ **Point estimate and 95% CI:** The RR for each outcome and its 95% CI are indicated by a solid square and a line. The 95% CIs are a measure of variability in the precision of the RR estimate and its statistical significance. The size of the solid square represents the contribution (weight) of the trial to the analysis.
- ④ **Heterogeneity ("non-combinability" if  $p < 0.05$ ):** of treatment effects between studies was investigated by visual examination of graphic meta-analysis plots and from the Cochran Q (heterogeneity chi-square) and  $I^2$  statistic.

## Forest plot (Meta-analysis) 上圖

1. This is a forest plot, with a vertical line at 1.0 representing equivalence in risk for an outcome with experimental and control treatment (null hypothesis). 註：數值型連續變數之 null hypothesis (mean difference) = 0
2. The RR for each outcome and its 95% CI are indicated by a solid square and a line. The 95% CIs are a measure of variability in the precision of the RR estimate and its statistical significance. The size of the solid square represents the contribution (weight) of the trial to the analysis.
3. Diamond-shaped symbols represent the summary estimator of overall effect pooling the weighted effect of individual RCTs. Values of RR less than 1 indicate a reduction in risk for the outcome with the experimental treatment. Conversely, values of RR more than 1 indicate an increase in risk.
4. Heterogeneity ("non-combinability") of treatment effects between studies was investigated by visual examination of graphic meta-analysis plots and from the

Cochran Q (heterogeneity chi-square) and  $I^2$  statistic.

註：使用 **Peto's odds ratio** (RR, OR for individual studies), M-H chi-square 來計算二分法的資料，連續性資料使用**平均值差異**或(以變異數倒數之)**加權平均差異** (weighted mean difference, WMD) 或**標準化平均值差異**(standardized mean difference, SMD = **effect size**; 0.2 small, 0.5 median, 0.8 large)分析。使用卡方檢定各試驗間之異質性，並用固定效應模型 (**fixed-effects model** 分析**同質性**資料；若有**異質性**則使用隨機效應模型 (**random-effects model**) 分析。

## 步驟四

### 步驟四 臨床應用 (Apply)

**Integrating the appraisal with clinical expertise and patients' preference.**

結合證據及個人專業經驗與病人的選擇，將結論應用於實際患者的治療。(Apply)

當有了一個可信的結果，接下來要去評估這個結果的臨床意義。科學上的文章常以 RRR (Relative Risk Reduction) 來表示療效，但臨床上以 NNT 來表達更為直接。

評估文章的可信度和實用性，應注意研究選入病人的條件，治療追蹤統計的方法，以及結果的定義，也應注意：

1. 這些病人的分組是隨機分派的嗎？(randomized?)
2. 分派的方法是否保密？(allocation concealment?)
3. 分派的兩組在治療開始時的 baseline 是否相似？若不相似，是否用統計的方法來修正，或增加被研究者的數目，這些代表隨機分配的方法是否適當？
4. 除了研究治療項目以外，其他的治療在各組間是否相同？(similar treatment)
5. 治療方法對病患、醫護人員、研究者是否 blinded (non-blinded, single blinded, double blinded, or triple blinded) ？
6. 追蹤是否完整？(follow-up duration) (> 80% follow up, 失聯者少於 20% 為佳)
7. 分析時是否利用 intention-to-treat analysis 分析？ (vs. per protocol analysis)

### 學習目標：

**嚴格評讀原則：VIP (Valid, Important, Practical) principle**

初級課程：瞭解 RRR, ARR, NNT 及 NNH, read Meta-analysis (Forest plot)

進階課程：瞭解 Sensitivity, Specificity, pre-/post-test Probability,

Positive/Negative Predictive Value, Likelihood ratio, ROC curve

能將診療的決策的好處與壞處之數據百分比等，用簡單且病人可以聽懂的語言告知病患。

各種類型的文章評讀 Checklist 的參考資料：

1. Critical Appraisal Skills Programme (CASP) appraisal tool:

<http://www.phru.nhs.uk/pages/PHD/resources.htm>

2. Oxford CEBM Critical Appraisal Sheets (include RAMBo sheet)

<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1913>

3. Jackson R, Glasziou P, et al. The GATE frame: critical appraisal with pictures. Evid Based Med 2006;11:35-8.

## 步驟五

### 步驟五 Evaluation

Evaluating our effectiveness and efficiency in executing steps 1-4 and seeking ways to improve them both for next time. [評估改善]

評估治療的效果，並且使執行上述各步驟的效率提高，能更迅速地找到解決問題的最佳方案。並且能將診療的決策的好處與壞處之數據百分比等，用簡單且病人可以聽懂的语言告知病患。

## 統計數字

### 統計數字

診斷：敏感度 (sensitivity)、特異度 (specificity)、概似比 (likelihood ratio)、檢測前機率 (pre-test probability)、檢測後機率 (post-test probability)

Diagnostic test(ferritin)	Disease (Iron deficient anemia)	
	Present	Absent
Positive	731      a	b      270
Negative	78      c	d      1500

Sensitivity =  $a/a+c = 731/809 = 90\%$

Specificity =  $d/b+d = 1500/1770 = 85\%$

Positive predictive value =  $a/a+b = 731/1001 = 73\%$

Negative predictive value =  $d/c+d = 1500/1578 = 95\%$

不同的疾病盛行率 [prevalence] 會影響 diagnostic test 的 PPV and NPV, EBM 也用 likelihood ratio (LR), odds (另一種機率表示方法, a ratio of event to non-event) 來表達 probability, odds and probability 兩者也可以互相換算 (probability = odds / odds+1)。

LR+ for a positive result =  $\text{sensitivity} / (1 - \text{specificity}) = 90\% / 15\% = 6$

LR- for a negative result =  $(1 - \text{sensitivity}) / \text{specificity} = 10\% / 85\% = 0.12$

**Pre-test probability (prevalence)** =  $a+c / a+b+c+d = 31\%$

**Pre-test odds** (event vs. non-event) =  $\text{prevalence} / (1 - \text{prevalence}) = 31\% / 69\% = 0.45$

**Post-test odds** = Pre-test odds  $\times$  Likelihood Ratio

Post-test **probability** =  $\text{Post-test odds} / (\text{Post-test odds} + 1)$

治療：計算出 NNT, NNH 數目 [及其 95% 信賴區間]

**NNT = 1/ARR: The number of patients that need to be treated to prevent one bad outcome or get one good outcome.**

ARR (Absolute risk reduction) = EER (Experimental Event Rate) - CER (Control Event Rate) 取絕對值、Number needed to treat, NNT = 1/ARR (增加一位病患得到某種處置好處所需的治療病人數)、相對危險度減少百分比 (relative risk

reduction, RRR)

例如：Occurrence of diabetic retinopathy at 5 years among insulin-dependent diabetic in the DCCT trial.

Usual insulin regimen (CER: control event rate): 38%

Intensive insulin regimen (EER: experimental event rate): 13%

### Risk Reduction (calculation)

Absolute risk reduction (ARR)

$$= |\text{CER} - \text{EER}| = 38\% - 13\% = 25\%$$

Relative risk reduction (RRR)

$$= |\text{CER} - \text{EER}| / \text{CER} = 25\% / 38\% = 66\%$$

Number needed to treat (NNT)

$$= 1 / \text{ARR} = 1 / 25\% = 4 \text{ patients (取整數)}$$

**Number needed to harm (NNH) = 1/ARI : The number of patients that need to be treated to cause one bad outcome (being harmed)**

絕對危險度增加百分比 (absolute risk increase, ARI) =  $|\text{EER} (\text{Experimental Event Rate}) - \text{CER} (\text{Control Event Rate})|$ 、Number needed to harm, NNH =  $1/\text{ARI}$  (增加一位受試者罹患某種醫源性傷害的治療病人數)

例如：The proportion of patients with at least one episode of symptomatic hypoglycemia.

Usual insulin regimen (CER: control event rate): 23%

Intensive insulin regimen (EER: experimental event rate): 57%

### Risk Increase (calculation)

Absolute risk increase (ARI) =  $|\text{EER} - \text{CER}| = 57\% - 23\% = 34\%$

Relative risk increase (RRI) =  $|\text{EER} - \text{CER}| / \text{CER} = 57\% - 23\% / 23\% = 148\%$

Number needed to harm (NNH) =  $1/\text{ARI} = 1/0.34 = 3 \text{ patients (取整數)}$

相對危險 (Relative risk)、勝算 (Odds)、勝算比 (Odds ratio)、信賴區間 (confidence interval)

Treatment	Event	
	Positive	Negative
Exposed (experimental group)	a = 1	b = 29
Not exposed (control group)	c = 9	d = 21

Experimental event rate (EER)：實驗組的發生（病）率，即在施與實驗組療法的病患，發生研究所關心之結果的比率。

Control event rate (CER)：對照組的發生（病）率，即在研究中未施與實驗組的療法，產生研究所關心之結果的比率。

Cohort study:

$$\text{EER} = a / (a+b) = 0.033$$

$$\text{CER} = c / (c+d) = 0.30$$

$$\text{Relative risk} = \text{EER} / \text{CER} = (a/a+b) / (c/c+d) = 0.11$$

Case Control study:

Experimental event odds =  $a / b = 0.034$   
Control event odds =  $c / d = 0.43$   
Relative odds = **Odds ratio** =  $(a/b) / (c/d) = ad / bc = 0.08$   
(Odd: a ratio of events to non-events)

[ EBM 常用字彙請查網頁查詢 Cochrane library glossary or Google or Wikipedia ]

## 進階學習

### 進階學習

目前國外推動實證醫學著名的單位如下，各有豐富的資料內容：

1. 加拿大McMaster University的HIRU (Health Information Research Unit) 是 Cochrane Collaboration的重鎮 <http://hiru.mcmaster.ca/>2. 英國Oxford University的 Centre for Evidence-Based Medicine <http://cemb.jr2.ox.ac.uk> (CAT maker: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1216>)
3. 美國American College of Physician (ACP)，在全球資訊網出版 ACP Journal Club Online <http://www.acpj.org>

## 臨床診療指引

### 臨床診療指引 [ Clinical Practice Guidelines ]

大量的醫學文獻，使得醫療人員無法完全消化這些知識，因此臨床研究獲得的各種知識，與一般醫師日常行醫之間產生不一致的現象，同時醫療資源有限，對醫療資源的合理運用，必須利用現有的證據，及使用標準化的規範及流程，透過各種疾病的臨床診療指引(clinical practice guideline)，使醫療不一致性減低，以提高醫療品質。

除了實證醫學的資源外，網際網路上也有臨床指引 (practice guidelines) 的資源，如美國國家衛生研究院 NIH 設立的網站 National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.org/>)有相當多的醫療臨床指引，但目前為止並不是所有指引都是有完整的實證，有部分是專家意見共識，也不保證都完全正確，並注意其引用的文獻正確與否，這是利用臨床指引時要注意的。

### Resource Centers for Guidelines

NGC - National Guideline Clearinghouse

<http://www.guideline.gov>

AGREE - appraisal of guideline research & evaluation

<http://www.agreecollaboration.org/>

Guidelines International Network (GIN)

<http://www.g-i-n.net/>

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

<http://www.sign.ac.uk/>

NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence

<http://www.nice.org.uk/>  
National Library for Health (NLH) > 12,000  
<http://www.library.nhs.uk/Default.aspx>  
NZGG - New Zealand Guidelines Group  
<http://www.nzgg.org.nz/>  
National Health and Medical Research Council  
<http://www.nhmrc.gov.au/>  
Center for Evidence-based Medicine, Oxford  
<http://www.cebm.net/>  
CMA Infobase (Canadian Medical Association)  
<http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>  
台灣實證臨床診療指引平台  
<http://ebpg.nhri.org.tw/>

## 未來與展望

### 未來與展望

實證醫學為未來發展的模式，各級醫師及醫護人員，針對所照顧病患的問題，應以審慎嚴謹的流行病學精神，從事診療與醫學研究，進而提昇醫療品質。未來隨著資訊科技的發展，醫師與病人可以容易的從網路中獲得實證相關訊息，為跟得上醫學最新的腳步及病人被告知的權利，臨床經驗必需與實證醫學結合，以提供病人最適當之醫療照護，同時提高醫療品質。此外實證醫學(EBM)和問題導向教學(PBL, problem-based learning)兩者皆著重病人臨床問題的解決，可結合在一起實施，並可作為問題導向學習的工具。

推動實證醫學能進一步提升臨床研究及醫療品質，並藉由以實證為基礎的本土臨床診療指引制定，提供高品質的照護，減少不必要的醫療浪費。對於醫學教育而言，實證醫學的教學目標在於引導醫師養成獨立思考，終身學習的模式及技巧。未來的醫師應該具備實證醫學的技能，以迎接未來他執業生涯中必需面臨的新科技，同時醫界已著手制定各種疾病臨床指引及建立本土醫學資料庫，也是躋身國際舞台所不可或缺，如何整合與發揮國內學界的力量，是本世紀重要的醫學課題。

## 實證網路查詢

### 實用網路連結

1. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>
2. ACP Journal Club: <http://www.acpjournals.org/>
3. CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews) ~  
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
4. Cochrane ~ CCTR (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
5. Cochrane ~ DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects)
6. Centre for Evidence-Based Medicine: <http://www.cebm.net/>

7. 加拿大McMaster University的HIRU (Health Information Research Unit) 是 Cochrane Collaboration的重鎮: <http://hiru.mcmaster.ca/>
8. 美國的 American College of Physician (ACP) : <http://www.acponline.org>
9. NGC (National Guideline Clearinghouse): <http://www.guideline.gov/Bandolier>: <http://www.ebandolier.com> : <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/AHRQ> website: <http://www.ahrq.gov>
12. InfoPOEMs: <http://www.infopoems.com>
13. Micromedex (CCIS) 為毒物、藥學及急診醫學專業之全文資料庫，每季更新
14. <http://www.uptodate.com/http://www.mdconsult.com/>
16. CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)
17. Joanna Briggs Institute (JBI)
18. 彰化基督教醫院證據醫學中心
19. 萬芳醫院實證醫學中心
20. 林口長庚醫院實證醫學中心
21. 中華民國期刊論文索引
22. 全國博碩士論文資訊網
23. 醫藥衛生研究資訊網 (HINT): <http://www.hint.org.tw>
24. Others: <http://www.google.com.tw/> <http://www.yahoo.com/>

### 實證醫學參考書籍

1. Sackett DL, Straus SE, Richardson S, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 3rd ed. Churchill Livingstone. 2005.
2. Guyatt G, Rennie D, editors. Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice. Chicago: AMA Press; 2002.
3. Clinical Epidemiology: The Essentials. Third edition. Robert H. Fletcher, Suzanne W. Fletcher, Edward H. Wagner. Williams & Wilkins. 1996
4. Wyer PC, Keitz S, Hatala R, Hayward R, Barratt A, Montori V, Wooltorton E, Guyatt G. Tips for learning and teaching evidence-based medicine: introduction to the series. CMAJ 2004;171:347-8.
5. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268:2420-5.
6. Heneghan C, et al. Evidence-Based Medicine Toolkit. BMJ Books, Black Wells Publishing 2006.
7. 邱文達 陳杰峰：實證醫學 ~ 臨床流行病學方法之應用。北市萬芳醫院-委託臺北醫學大學辦理 2004
8. 賴榮年：實證醫學的運用：臨床診療指引。合記 2004
9. 楊宗翰：臨床論文解析 (Understanding Clinical Papers)。合記 2005
10. 陳杰峰、王慈峰：實證醫學 ~ 臨床實踐與教學指引。合記 2007
11. 簡莉盈、劉影梅：實證護理學導論。華杏 2007
12. 楊宗翰：實證醫學原理與實用快速入門。合記 2008

## Take Home Message：附件

### 實證醫學五步驟

#### Question Log – A tool for just in time learning. Carl Heneghan, Paul Glasziou

以下資料主要係參考由台北醫學大學·市立萬芳醫院實證醫學中心經授權作中文編譯，英國 The Centre for Evidence-Based Medicine 及 The National Library for Health, NHS 所出版由 Carl Heneghan 及 Paul Glasziou 撰寫之 Questions Log: A tool for 'just in time' learning 手冊。任何形式之引用請註明文獻出處。

關於實證醫學五步驟，我至少應該知道哪些？

實證醫學教育包括四個基本步驟：提問、搜尋、評讀及應用證據。以下是一個簡單的指引。

#### 步驟一：形成一個可以回答的臨床問題 (Ask)

怎樣才算是對病人有幫助的問題？問題的重點為何？

試著將您的問題分成下列四個部分 (PICO)：

- Patient or Problem 病人或問題
- Intervention or Indicator 介入或指標－某種治療、檢查、危險因子等
- Comparator 比較－該治療和甚麼相比？
- Outcome 結果－您想要達成或避免甚麼？

#### 步驟二：搜尋最佳證據 (Acquire)

利用問題的 PICO 結構 (如上述) 設定搜尋策略。回想問題中各部份的每一個辭彙及同義詞。一次就單一 PICO 元素進行搜尋。如，從介入 (Intervention) 開始，但必須確定你已聯集 (OR) 所有的同義詞。

Primary Term	Synonym 1	Synonym 2
P (	OR	OR ) AND
I (	OR	OR ) AND
C (	OR	OR ) AND
O (	OR	OR ) AND

注意：也可以使用截斷字 (truncation)，並加上"\*"，如以 child\*取代 children  
搜尋治療性文件：請試著從 Cochrane 開始；其他問題型態則建議試試 PubMed:  
Clinical Queries 或 National Library for Health (NLH)。PubMed 尋找 PICO 元素：  
P and I and (Systematic review or meta-analysis or Cochrane)



### 步驟三：嚴格評讀證據之 (a) 效度 與 (b) 重要性 (效益大小)

#### (a) 效度 (Validity)

各種形式的問題都包含以下三個共同項目 (RAM-bo)：

1. 研究族群是否具有代表性 (**R**epresentative) ?  
(隨機選擇 (**r**andom selection) / 連貫性 / 起始點病人群),  
或者如果是比較性的研究, 組別間是否可以比較?  
(隨機分派 (**r**andom allocation) / 調整)
2. 是否有足夠的確認和追蹤 (**A**scertainment/follow-up) ?  
(反應率 / 追蹤 / 確認 > 80%)
3. 結果的估計值 (**M**easurement) 是否公正? 恰當?  
(結果盲法 (**b**linded) 或客觀的 (**o**bjective) 估計)

以上這些問題的答案, 通常可以在文章中的方法學 (Method) 部分和結果 (Result) 的第一、二段中找到。這樣的評讀, 一開始可能會令您覺得困難重重 (就像騎腳踏車一樣), 但是, 累積了一些經驗之後, 您只要幾分鐘就能完成。

註: 參考原文如下—

The three general issues (RAM-bo) for all types of questions are:

1. Is the population **R**epresentative?  
(*Random Selection*/ consecutive/ inception cohort)
2. Is there adequate **A**scertainment /follow-up?  
(*Random allocation*/ adjustment)
3. Were the outcome **M**easurements unbiased and relevant?  
(blinded or objective measures)

You'll usually find the answers to these questions in part of Methods section and the first paragraph or two of the Results. This will be difficult at first (like riding a bicycle) but only takes a few minutes when you've a bit of experience.

#### (b) 重要性—效益大小

請看結果段 (results section) 中所描述的主要結果。效果有多大? 多重要? 統計意義要看信賴區間及 P 值; 相對危險 (relative risk)、相對危險性降低度 (relative risk reduction)、勝算比 (odds ratio) 代表生物學上的影響。

效果的絕對估計值: 絕對危險性降低 (absolute risk reduction)、益一需治數 (NNT, number needed to treat) 則代表在臨床上對病人的影響。

#### 步驟四：將臨床專業與病人價值相結合

- 您的病人是否與研究中的病人差別很大，以至於無法適用該研究結果？
- 您期望您的病人從研究結果中獲得多大的好處？
- 還有哪些替代方案？
- 研究結果適用於您的病人嗎？
- 病人的想法為何？

A. 研究效果需要因應個別病人做調整，如治療：

$$\text{Patient NNT} = 1 / (\text{RRR} \times \text{PEER}) \quad (\text{PEER: patient expected event rate})$$

#### 步驟五：評估執行效果及效用－勤做紀錄，改善過程

最後一個步驟來看看：在實證醫學的執行過程中，您的表現如何？您可能要問自己下列幾個問題：

- 您正在紀錄您的問題嗎？
- 您是否正在廣大的資源中尋找有用的外部證據？
- 您有能力將這些證據應用在適當的病人身上嗎？
- 您是否依循這些新證據來改變您的診療習慣？

### 如何學習更多實證醫學相關知識

如果你想要培養更純熟的實證醫學技巧，有一些很好的教科書和學習機會：

#### 實證醫學教科書：

Glasziou P, Del Mar C, Salisbury J. Evidence-Based Medicine. Workbook. BMJ Books, 2003.

Straus S, Richardson S, Glasziou P, Haynes RB. Teaching and learning Evidence-Based Medicine. Churchill-Livingston 3<sup>rd</sup> Edition, 2005.

Heneghan C and Badenoch D. Evidence-Based Medicine Toolkit. BMJ Books, Blackwells Publishing 2006.

#### 實證醫學工作坊：

CEBM- <http://www.cebm.net>

Postgraduate Program <http://www.conted.ox.ac.uk/health>

萬芳醫院實證醫學中心 <http://www.wanfang.gov.tw/ebm/index.htm>

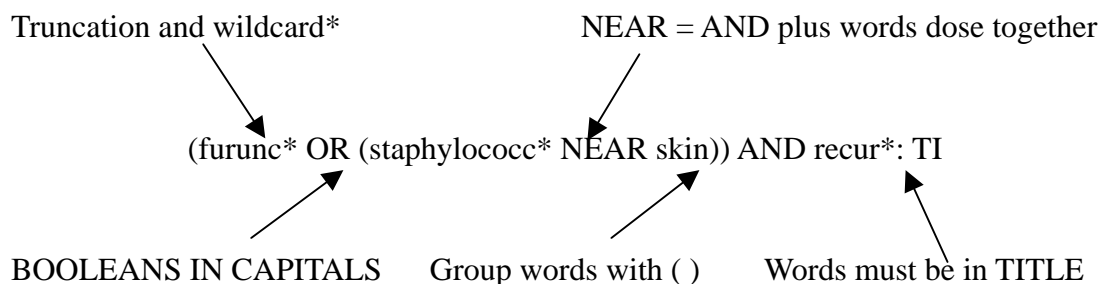
#### 實證醫學討論表：

您可以在下列網址報名，加入實證醫療照護通訊錄：

<http://www.jiscmail.ac.uk/lists/EVIDENCE-BASED-HEALTH.html>

<https://www.jiscmail.ac.uk/cgi-bin/webadmin?A0=EVIDENCE-BASED-HEALTH>

## 搜尋技巧



OR	尋找包含某些特殊字眼或片語的研究。如，「child OR adolescent」會找到包含「child」和「adolescent」的所有文章。
AND	尋找同時包含兩個特殊字眼或片語的研究。如，「child AND adolescent」會找到包含「child」和「adolescent」的所有文章。
NEAR	類似 AND 的功能，必須同時包含兩個字，而且這兩個字中間的距離間隔，不能超過五個字。
NOT	排除包含否些特殊字眼或片語的研究。如，「child NOT adolescent」表示要找包含「child」一詞、但不包括「adolescent」一詞的所有文章。較少使用。
Limits	可以經由在某些方面加以限制，而找到想要找到的文章。如，日期、語言、及是否提供摘要等。
( )	利用括號組合文字。如，”(child OR adolescent) AND (hearing OR auditory)”，會找到包括”child”或”adolescent”以及”hearing”或”auditory”的文章。
*	截斷字：”*”為萬用字元，代表任何字母。如，child* 為 child 加任何字母，相當於(child OR child’s OR children OR childhood)。
[ti] or :ti	尋找標題中有該字眼的研究。如，hearing[ti] (in PubMed)及 hearing:ti (in Cochrane)會找到標題中有 hearing 這個字的研究。
[so] or :so	尋找特定來源的研究，如，hearing AND BMJ [so] 會找到 BMJ 中與 hearing 有關的研究。
MeSH	MeSH 為 Medical Subject Headings 的縮寫，是關鍵字等特殊語彙，通常用在 PubMed 或 Cochrane。同時使用 MeSH 及內文(text words)，經常會很有用。

## 實證醫學 EBM - PBL 臨床問題分析表單

日期:	Case Chart No:	報告者:
科別:	職級: <input type="checkbox"/> Resident <input type="checkbox"/> Intern <input type="checkbox"/> Clerk <input type="checkbox"/> V.S.	完成日:
問題敘述 (Problem description):		
搜尋關鍵字 (Key word or MESH):		
資料來源 [ Reference ] ~ 至少需查詢此四個實證資料庫:CCTR、CDSR、DARE、ACP、及 PubMed (including Clinical Queries) and / other Databases: <b>Reference:</b>		
文獻等級: ____ [ Level of evidence or Study design ] : Level 1: <input type="checkbox"/> RCT ~ Level 2: <input type="checkbox"/> cohort study ~ Level 3: <input type="checkbox"/> case control study ~ Level 4: <input type="checkbox"/> case series ~ Level 5: <input type="checkbox"/> expert opinion or bench study.		
主要內容 (Main results):		
RAMbo checklist: <input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/> R研究族群是否具有代表性 ( <b>R</b> epresentative ) <input type="checkbox"/> A是否有足夠的確認和追蹤 ( <b>A</b> scertainment/follow-up ) <input type="checkbox"/> Mbo結果的估計值 ( <b>M</b> easurement ) 公正、恰當? (blinded or <b>o</b> bjective)		
結論(Conclusions) ~ 與臨床問題之比較分析:		
教師回覆:		
教師簽名:		