

# Evidence-Based Medicine

## What are the major database?

Speaker : Yu-Xuan Lin  
Date : 2017.02.18

1

Big data is like teenage sex :

everyone talks about it, nobody really knows how to do it, everyone thinks everyone else is doing it, so everyone claims they are doing it...

Dan Ariely

大數據就像青少年談性：每個人都說，卻不知道誰做了。每個人都認為別人在做，所以每個人都聲稱自己正在做。這是Dan Ariely的在Face book中的一句玩笑話，卻道出了實際的情況。真正在作大數據的企業並不多，但是大家多踴躍欲試。

2

The core mechanisms in EBM include the following four steps

- Formulate a clear clinical question from a patient's problem.
- Search the literature for relevant clinical articles.
- Evaluate (critically appraise) the evidence for its validity and usefulness.
- Implement useful findings in clinical practice.

Clinics in Dermatology (2010) 28, 553-557

3

### What is the Statistics...

Statistics    **Input**    Produce    **Output**

S = I → P → O

統計    數據資料    資料處理    有意義的資訊

4

### What's difference between Statistics and Biostatistics?

統計學(Statistics)

對觀察或測量到的資料，如何加以處理分析，而分析後的結果如何加以利用，以協助研究者或實務者做判斷及推論

數理統計、商用統計... vs. 生物統計

生物統計學(Biostatistics)特指應用於醫學研究、健康問題、或其他健康相關領域的統計分析方法，意即處理或分析的對向是有關生物的事務或現象

5

### Appraisal

- **V (Valid/Reliability):**  
Are the results of the review valid?
- **I (Important/Impact):**  
What were the results?
- **P (Practice/Applicability):**  
Will the results help me in clinical practice?

VIP

6

### Validity and Reliability

- 效度 (Validity) :** 測量的正確性, 指測驗或其他測量工具確能測得其所欲測量的特質或功能之程度。
  - 測量的效度愈高, 表示測量的結果愈能顯現其所欲測量對象的真正特徵。
  - 效度可由敏感度(Sensitivity)和特異度(Specificity)來表示。
- 信度 (Reliability) :** 是指測驗結果的一致性和穩定性。
  - 一致性 (Consistency) — 表示測驗內部試題間是否相互符合。
  - 穩定性 (Stability) — 不同的測驗時點下, 測驗分數前後一致的程度。

7

### 信度與效度的關係

- 信度是效度的必要條件, 但非充分條件。一個測驗要有效度, 必須要有信度, 但是, 有信度並不能保證有效度。

兼具信度和效度
有信度但無效度
無信度亦無效度

8

### Appraisal

- V (Valid/Reliability):**  
Are the results of the review valid?
- I (Important/Impact):**  
What were the results?
- P (Practice/Applicability):**  
Will the results help me in clinical practice?

11

### 不同類型的研究結果分析

Therapy/prevention	Harm/Etiology	Diagnosis	Prognosis
<ul style="list-style-type: none"> <li>Relative risk reduction (RRR)相對風險性降低度</li> <li>Absolute risk reduction (ARR)絕對風險性降低度</li> <li>Number needed to treat (NNT)益一需治數</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relative risk (RR)相對風險</li> <li>Odds ratio (OR)勝算比</li> <li>Number needed to harm (NNH)害一需治數</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivity 敏感度</li> <li>Specificity 特異度</li> <li>Positive predictive value 陽性預測值</li> <li>Negative predictive value 陰性預測值</li> <li>Likelihood ratio 相似比</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Event rate 事件發生率</li> <li>Odds ratio (OR) 勝算比</li> </ul>

10

Odds Ratio (OR)勝算比:	<ul style="list-style-type: none"> <li>意即實驗組中發生某事件的人數與控制組中發生該事件人數的比值。</li> <li><math>1 \geq OR \leq 1</math> (理想狀態為&lt;1)</li> </ul>
Relative Risk (RR)相對風險:  $RR = \frac{\text{risk in exposed}}{\text{risk in non exposed}} = \frac{EER}{CER}$ EER=experimental event rate CER=control event rate	<ul style="list-style-type: none"> <li>意即治療組發生風險相對於對照組之間產生的倍數。</li> <li>RR=1-risk is same in exposed and unexposed groups.</li> <li>RR&gt;1-risk is greater in exposed group.</li> <li><b>RR&lt;1-reduction in risk in exposed group.</b></li> </ul>

11

Absolute Risk Reduction (ARR)絕對危險性降低度:  $ARR = CER - EER$	<ul style="list-style-type: none"> <li>意即告訴我們絕對差在兩組間事件的比率 and 存在的基本風險、治療效果的指示。</li> <li>當ARR=0, 表示二組間並無不同, 因此治療並無效果。</li> </ul>
Relative Risk Reduction (RRR)相對風險降低度:  $RRR = 1 - RR = \frac{CER - EER}{CER}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>意即相對於對照組, 治療組降低風險的比率。</li> <li>最常見的呈現方式, 同時也是RR(相對風險)的補充。</li> </ul>

12


<p>Number Need to Treat (NNT) 益一需治數：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>NNT = \frac{1}{ARR}</math></li> </ul>	<p>&gt; 意即相對於對照組，我們需要去治療多少病人才會得到一個有正向回饋治療效果的病人。</p> <p>&gt; NNT 僅介於 1-∞，且為一個整數。(理想狀態為 1)</p>
<p>Number Need to Harm (NNH) 害一需治數：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>NNH = \frac{1}{AR}</math></li> </ul>	<p>&gt; 意即平均多少人暴露在特定危險因子後，就會有一個人產生副作用。</p> <p>&gt; NNH 僅介於 1-∞，且為一個整數。(理想狀態為 ∞)</p>

ARR : Absolute Risk Reduction  
AR : Absolute Risk

**休息一下...**

- 你知道什麼叫做「EBM」嗎?
- Evidence-based medicine (EBM)，全世界都在流行 EBM，世界各國的說法都不同..

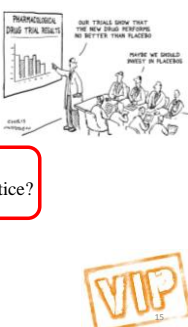
「循證醫學」 「根拠に基づいた医療」

「Medicina basada en la evidencia」 「Medicina basata su prove di efficacia」

「Medicina baseada em evidências」 「پزشکی مبتنی بر شواهد」

### Appraisal

- V (Valid/Reliability):** Are the results of the review valid?
- I (Important/Impact):** What were the results?
- P (Practice/Applicability):** Will the results help me in clinical practice?



### Homogeneity and Heterogeneity

同質性 (Homogeneity)：

- 整合分析相同主題的多個文章之中，各個研究皆為個別獨立的研究，若收集樣本的條件及結果都相似，則稱為同質性高。

異質性 (Heterogeneity)：

- 整合分析中相同主題的多個文章之中，各個研究皆為個別獨立的研究，但是收集樣本的條件有些不相同或者結果不相同，則稱為異質性。

### How to look for Heterogeneity?

**Visually**

- Forest plot：可經由每筆研究之間的信賴區間重疊度來判斷彼此之間的異質性及統合其研究差異與效果。

**Statistically**

- 從統計學上判斷 (有無異質性)
  - Chi-square test
  - P<0.1: 異質性存在之可能性高
  - P>0.1: 異質性存在之可能性低
  - Q(df>1): 異質性存在之可能性高
  - Q(df<1): 異質性存在之可能性低
- I<sup>2</sup> test (異質性程度)
  - 0-40%: 無異質性
  - 40-60%: 中度異質性
  - 60-90%: 中高度異質性
  - 90-100%: 高度異質性

**注意!!!**  
一般統計顯著是以 p<0.05，而異質性是 p<0.1

### How to read a Forest Plot?

> The graphical display of results from individual studies on a common scale is a forest plot.

Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	Risk Ratio	M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio	M-H, Random, 95% CI
Becker 2005 (FACT)	342	505	163	251	37.0%	1.04	[0.94, 1.18]		
Becker 2010 (CONFIRMS)	472	1513	186	755	30.4%	1.27	[1.09, 1.48]		
Schumacher 2008 (APEO)	408	666	138	288	32.6%	1.20	[1.05, 1.37]		
<b>Total (95% CI)</b>		2883	1274	100.0%		<b>1.16</b>	<b>[1.02, 1.31]</b>		
Total events	1220		485						

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.01, Chi<sup>2</sup> = 6.70, df = 2 (P = 0.03), I<sup>2</sup> = 65%

Test for overall effect: Z = 2.31 (P = 0.02)

統合結果: 1.16 [1.02, 1.31]

異質性

代表每篇文獻

0.2 0.5 1 2 5  
Favours Februzostat Favours Allopurinol

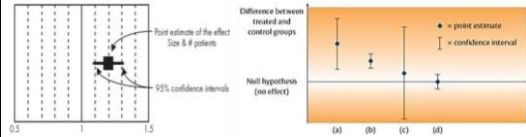
- In the forest plot each study is represented by a black square and a horizontal line (CI : 95%).
- A logarithmic scale should be used for plotting the Relative Risk (RR).

### What are Confidence Intervals (CI) and P values?

1. 對一個處理其影響量的信賴區間計算，是用以顯示此處理真正影響性的範圍。
2. P值的計算是用以評估試驗的結果，只是單純的機率數值（假設新方法與舊方法無真正不同，而且這些試驗都是在完善規劃下完成）。
3. 信賴區間的判別結果比P值更有意義，信賴區間可以告知真實值可能的影響範圍。
4. 在信賴區間被用以解釋是否有顯著差異之前，必須先評估偏差值（Bias）。甚至在非常大的樣本數目與非常窄的信賴區間，只要有偏差存在，評估結果都可能誤導。
5. 非顯著性不代表「無影響」。在一些處理真正有顯著影響，但是因為樣本很小，經常被判斷為無顯著影響。
6. 統計上的顯著性並不一定代表此影響是真實存在。有二十分之一的機率使得研究結果為偽證（spurious）。



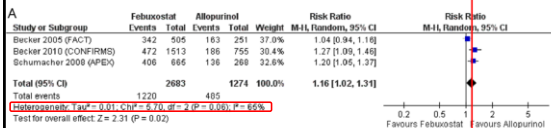
### Statistical significance and Confidence Intervals (CI)



- (a) Statistically significant, low precision
- (b) Statistically significant, high precision
- (c) Not statistically significant, low precision
- (d) Not statistically significant, high precision

Glasiou P et al. Evidence based practice workbook. Blackwell. 2nd edition. 2007

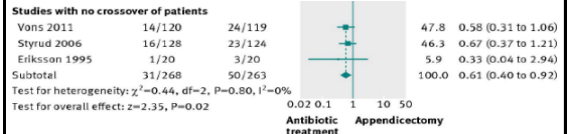
### Eyeball test on forest plot



- ✓  $P=0.06 (P<0.1)$
- ✓  $Q/df: 5.72=2.8$  大於1，表示可能有異質性存在
- ✓  $I^2: 65%$ ，表示中等程度的異質性

21

### Eyeball test on forest plot



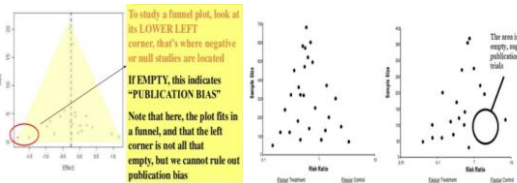
Adapted from *BMI*. 2012; 344: e2156.

- (A) 沒有一個單一研究顯示使用抗生素相較於外科手術，可以顯著降低併發症風險
- (B) 這張森林圖是以線性 (linear) 指標畫的
- (C) 相對風險 (relative risk) 低於"1.0"代表使用抗生素 相較於 外科手術，受試者發生併發症風險較低
- (D) 這項綜合分析結果顯示使用抗生素 相較於 外科手術，可以下降31%併發症風險
- (E) 收納研究的相對風險之間並沒有顯著異質性 (heterogeneity)

22

### Funnel analysis

- The presence of bias should be examined in funnel plots.
- It is graphical test for any type of bias that is associated with sample size.
- Results from small studies will scatter widely at the bottom of the graph.



23

### Take home message

Knowledge is of two kinds :

We know a subject ourselves or we know where we can find information upon it.

Dr. Samuel Johnson.

24

For further reading and referents...

醫學有科學根據的醫學雜誌, 大概是刊登上最多, 當然最受醫界也受大眾人士

土地公 快報中

iMOHW  
臺灣實驗醫學學會 | TEBMA

EVIDENCE-BASED MEDICINE  
FOURTH EDITION

KT CLEARINGHOUSE

JAMA evidence  
Using Evidence to Improve Care

Pub Med.gov

Evidence-Based Medicine

Trip

NEJM Journal Watch

EvidenceUPDATES

ClinicalEvidence

ACP Journal Club

BestHealth

UpToDate

THE COCHRANE COLLABORATION  
AN INTERNATIONAL ORGANIZATION

DynaMed

25

