

# 藥師如何提供實證建議 協助治療決策

***Evidence-Based Decision Making: Roles of Pharmacist***

2012/4/5 (四) 15:00~17:00 @奇美醫療財團法人奇美醫院

新光吳火獅紀念醫院 劉人瑋藥師

# 實證醫學

---

Clinical state and circumstances

“實證醫學 (evidence-based medicine; EBM) 是結合  
臨床問題、病患價值、研究證據與臨床經驗的學問...”

Clinical expertise

**Brian Haynes MD, PhD**

Patients'  
preferences  
and actions

Research  
evidence

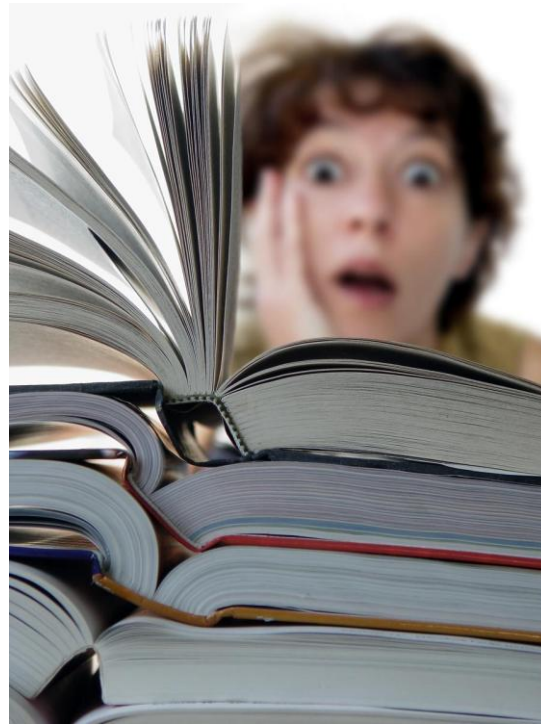
# 為什麼不「證據」？

- ▶ 證據醫學早已行之有年，為什麼不以證據醫學的手法解決臨床問題呢？

一打開書就想睡！



書很厚，文獻很多



上班很累，沒有精神



要花很多時間



# 臨床問題

---

- ▶ 醫院新進了一種新的抗凝血藥物，叫做**dabigatran (Pradaxa)**，大型臨床研究結果顯示，使用於非瓣膜性心房顫動病人，預防中風效果比**warfarin**好，出血風險差不多，但是新藥上市，價格比起傳統藥物實在很不親民，新藥的好處在於不需頻繁監測，該怎麼抉擇呢？
- ▶ 在診間經常看到上了年紀，有心房顫動問題的病人，在使用**warfarin**預防中風有很多問題，不論是劑量調整、交互作用、飲食禁忌等，都讓我們思考**dabigatran**這個藥物是不是更好的選擇呢？

問題

Ask

# 臨床問題

- ▶ 把臨床場景轉換為「可回答」的臨床問題

中文

英文

**P** 一位高中風風險的心房顫動病人

**A patient with atrial fibrillation and risk factors for stroke**

**I** 服用dabigatran

**Taking dabigatran**

**C** 服用warfarin

**Taking warfarin**

**O** 缺血性中風、死亡

**Ischemic stroke、death**

- ▶ 這是一個  治療型  傷害型  診斷型  預後型  
 經濟型 問題

問題

Ask

# 遇到一個臨床問題，您會怎麼做？

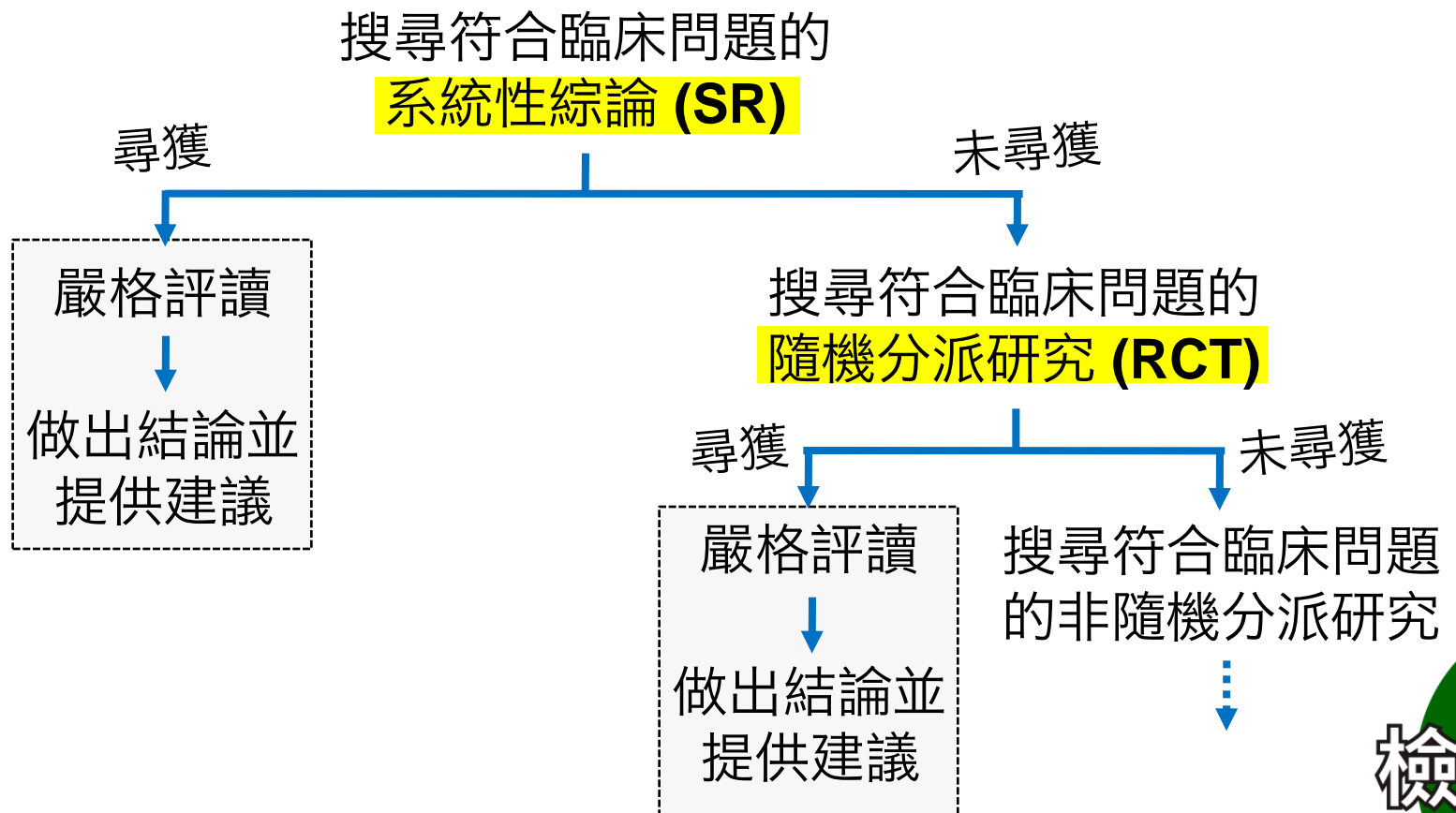
## ▶ 臨床問題的解決方法：

- 速率決定步驟：對的搜尋策略 (對的資源、對的方法)



# 搜尋策略

- ▶ 介入型問題較可能解決問題的文獻類型是「收納隨機分派研究的系統性綜論」



# 嚴格評讀

## ▶ 資料來源文獻出處:

N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. Epub 2009 Aug 30.

### **Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.**

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators.

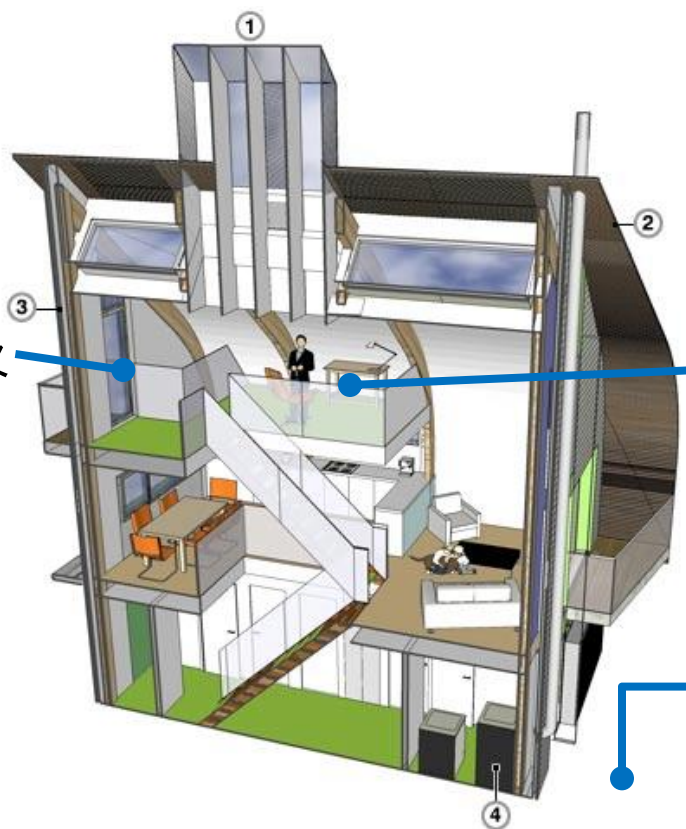
## ▶ 先確認文獻的「研究問題」 內容

- P** 65歲以上罹患非瓣膜性心房顫動、一個以上中風危險因子
- I** Dabigatran (110 mg或150 mg)
- C** Warfarin (INR控制至2.0~3.0間)
- O** 中風、全身性栓塞、心因性死亡、出血等

# 嚴格評讀

- ▶ 什麼是評讀 (appraisal) ? 評讀指的是以系統化方法評估文獻的效度、重要性與應用性

研究效度取決於研究設計 (設計圖) 及執行 (施工品質)



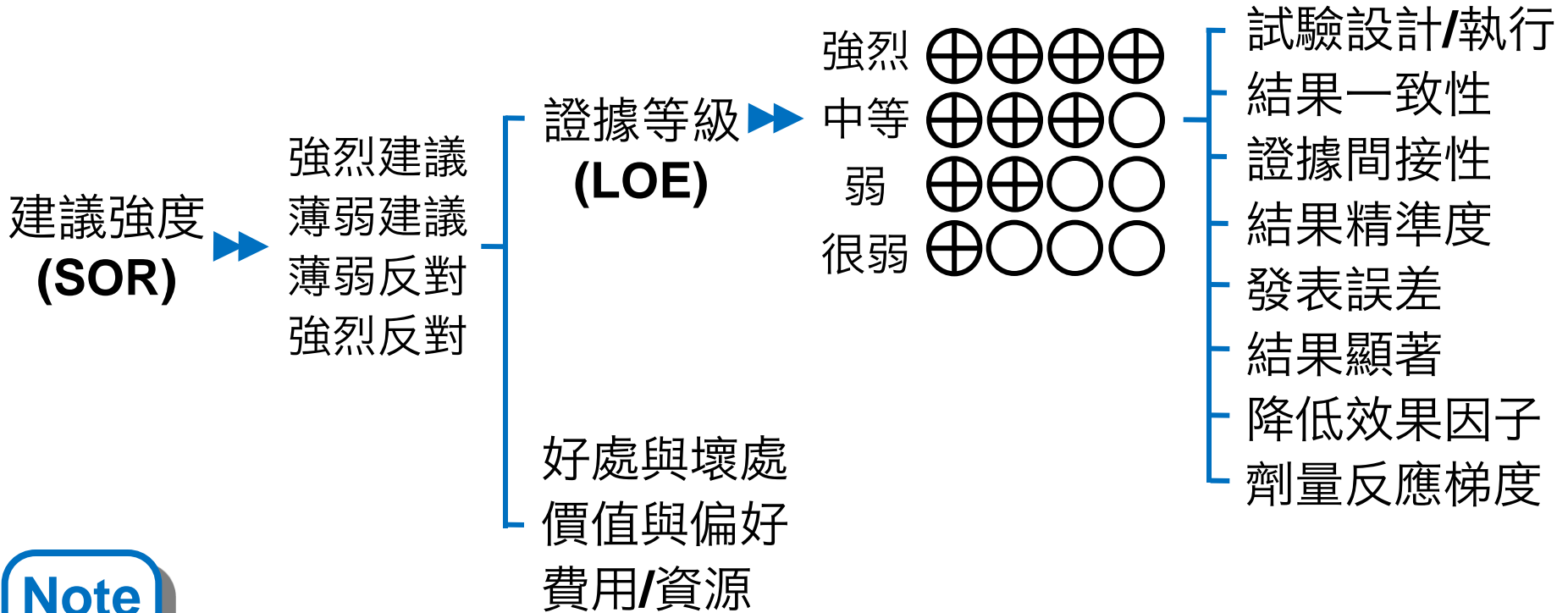
應用性取決於外推性 (舒適感)

重要性取決於好/壞處 (地點)

評讀  
Appraise

# 嚴格評讀

## 以 GRADE 方法評定證據等級



GRADE工作小組建議以誤差風險 (risk of bias; RoB) 工具  
評估研究品質，再整合經濟學研究證據

# 嚴格評讀

▶ 以誤差風險 (risk of bias; **RoB**) 工具評估研究品質

區塊	可能的誤差	說明
客觀地隨機分派	選擇性誤差	電話語音、電腦產生亂數表用於隨機分派
分派必須保密	選擇性誤差	隨機分派表密封於不透明紙袋、電話語音等
維持受試者/研究者盲性	表現誤差	外觀/味道/劑型/途徑相同 實驗藥物，代碼代替藥名
維持評估者盲性	偵測誤差	以代碼代替藥名
不完整的預後數據	削弱誤差	遵守意向分析原則
選擇性報告	報告誤差	事前決定試驗終點，並根據研究計畫收集/報告數據

# 嚴格評讀

## ▶ 第一項 客觀地隨機分派 (**random sequence generation**)

- 從研究方法的「受試者 (**study participants**)」

After providing written informed consent, all trial participants were randomly assigned to receive one of two doses of dabigatran, or to receive warfarin, by means of a central, interactive, automated telephone system. Dabigatran was administered, in

以自動化電話語音系統進行分派

## ▶ 第二項 分派必須保密 (**allocation concealment**)

- 從研究方法的「隨機分派 (**randomization**)」

level analyses of efficacy and safety. Only the data and safety monitoring board (DSMB) and the DSMB-associated statistician have access to the randomization code and by-treatment event rates.

以編碼取代文字

# 嚴格評讀

## ▶ 第三項 維持受試者與研究者盲性 (**blinding of participants and researchers**)

### - 從研究方法的「程序 (**procedure**)」

telephone system. Dabigatran was administered, in a blinded fashion, in capsules containing either 110 mg or 150 mg of the drug, to be taken twice daily. Warfarin was administered, in an unblinded fashion, in tablets of 1, 3, or 5 mg and was adjusted locally to an international normalized ratio (INR) of 2.0 to 3.0, with the INR measured

僅做到實驗組病人  
無法得知使用劑量  
(高或低劑量)

對照組病人知道使  
用的藥物(分派結果)

### Note

第二項「分派保密」的要求是分派以前對分派順序的保密，  
第三項「維持盲性」的要求是分派後維持分派順序的保密

評讀  
Appraise

# 嚴格評讀

## ▶ 第四項 維持評估者的盲性 (**blinding of outcome assessment**)

### - 從研究方法的「程序 (**procedure**)」

event rate. An independent data safety monitoring board reviewed the unblinded study data and performed two prespecified interim analyses of efficacy, with a plan to recommend study termi-

由獨立的數據安全  
監測委員會在不知  
道分派結果的情況  
下進行分析

group and were centrally blinded. Each primary and secondary outcome event was adjudicated by two independent investigators who were unaware of the treatment assignments. All transient ische-

每項試驗終點都經  
由兩位研究者在不知  
道分派結果的情況  
下判定

### Note

RoB工具中，應維持盲性的包括受試者、研究者與評估者

評讀  
Appraise

# 嚴格評讀

## ▶ 第五項 不完整的預後數據 (**incomplete outcome data**)

### - 從研究方法的「統計分析 (**statistical analysis**)」

mit a claim of statistical significance. All analyses were based on the intention-to-treat principle. Af-

所有統計分析均根據意向分析原則進行

### - 從研究結果的「後續追蹤數據 (**follow-up data**)」

ber 15, 2008, and March 15, 2009. The median duration of the follow-up period was 2.0 years, and complete follow-up was achieved in 99.9% of patients, with 20 patients lost to follow-up. The rates of discontinuation for 110 mg of dabigatran, 150 mg of dabigatran, and warfarin were 14.5%, 15.5%, and 10.2%, respectively, at 1 year and 20.7%, 21.2%, and 16.6% at 2 years. Aspirin was used continu-

99.9%受試者完成後續追蹤，僅有20位受試者未完成追蹤

# 嚴格評讀

## ▶ 第六項 選擇性報告 (selective reporting)

- 從研究方法「研究設計 (trial design)」 [PubMed19376304]

Am Heart J. 2009 May;157(5):805-10, 810.e1-2.

**Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran.**

Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L, Yusuf S.

過去已於其他期刊  
發表詳細研究設計

- 從「**ClinicalTrial.gov**」網站

**Completed** [Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy \(RE-LY\) With Dabigatran Etexilate](#)  
**Has Results**

Conditions: Atrial Fibrillation; Stroke

Interventions: Drug: warfarin; Drug: Dabigatran dose 1; Drug: Dabigatran dose 2

Primary Outcome Measures:

- Yearly Event Rate for Composite Endpoint of Stroke/SEE [ Time Frame: 36 months ]  
[ Designated as safety issue: No ]

將研究設計公布在  
網站上

Secondary Outcome Measures:

- Yearly Event Rate for Composite Endpoint of Stroke/SEE/All Cause Death [ Time Frame: 36 months ]  
[ Designated as safety issue: No ]

評讀  
Appraise

# 評讀結果

## ▶ 誤差風險評讀結果:

## 誤差風險

客觀地隨機分派

**low**  **high**  **unclear**

分派必須保密

**low**  **high**  **unclear**

維持受試者與研究者盲性

**low**  **high**  **unclear**

維持評估者盲性

**low**  **high**  **unclear**

不完整的預後數據

**low**  **high**  **unclear**

選擇性報告

**low**  **high**  **unclear**

其他誤差

**low**  **high**  **unclear**

## ▶ 判斷標準:

**low** 清楚描述且確實執行 **high** 未做到 **unclear** 未描述

評讀

Appraise

# 評讀結果

## ▶ 研究結果總結 (summary of finding):

試驗終點	W	D 150 mg	RR (95% CI)	NNT
中風或全身性 栓塞事件	3.30%	2.21%	0.66 (0.53-0.82)*	90人 (65-169人)
中風	3.07%	2.01%	0.64 (0.51-0.81)*	91人 (67-172人)
心肌梗塞	1.03%	1.46%	1.38 (1.00-1.91)	256人 (∞-107人)
心因性死亡	5.26%	4.55%	0.85 (0.72-0.99)*	127人 (68-1902人)
所有原因死亡	8.09%	7.21%	0.88 (0.77-1.00)	104人 (54-∞人)

Note

GRADE SoF表格應包括研究結果與每項終點的證據強度

評讀

Appraise

# 臨床問題

- ▶ 把臨床場景轉換為「可回答」的臨床問題

中文

英文

<b>P</b>	一位高中風風險的心房顫動病人	<b>A patient with atrial fibrillation and risk factors for stroke</b>
<b>I</b>	服用dabigatran	<b>Taking dabigatran</b>
<b>C</b>	服用warfarin	<b>Taking warfarin</b>
<b>O</b>	成本效益 (費用差異、成本效益比、調整後人年)	<b>Cost-effectiveness (cost、ICER、QALY)</b>

- ▶ 這是一個  治療型  傷害型  診斷型  預後型  
 經濟型 問題

問題

Ask

# 實證資源

## ▶ 常用的經濟學實證資源

資源	分類*	Google關鍵字
NCBI PubMed	「Studies」	PubMed
Cochrane Database of Systematic Review (CDSR)	「Synthesis」	Cochrane
NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)	「Studies」	NHS EED
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)	「Synopses of studies」	CRD DARE
ACP journal club	「Synopses of studies」	ACPJC

\*根據Haynes等人提出的「6S」模式 (*ACP Journal Club 2009; 151: JC3 3-5*)

# 關鍵字

- ▶ 這個臨床問題的「關鍵字」是：

關鍵字

同義字

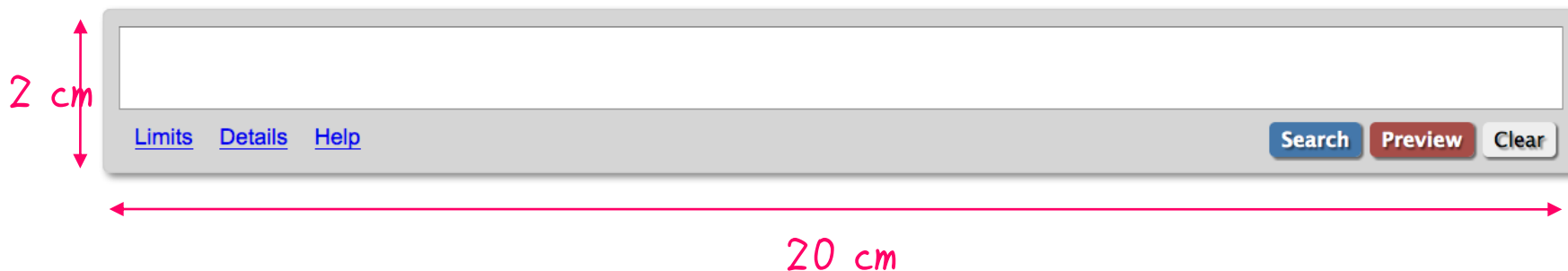
	關鍵字	同義字
<b>P</b>	atrial fibrillation	-
<b>I</b>	dabigatran etexilate	Pradaxa、Prazaxa、direct thrombin inhibitor
<b>C</b>	warfarin	Coumadin
<b>O</b>	stroke	cerebral stroke、cerebrovascular stroke、cerebrovascular accident

- **P & I** 一定要放，其次是 **O**，最後是 **C**
- 先以較概略的關鍵字**熱身搜尋**，再以較精確的關鍵字下手
- 不確定 **I** 為何，可先查詢教科書或實證資料庫

# 搜尋語法

## ▶ 搜尋語法:

### PubMed Advanced Search

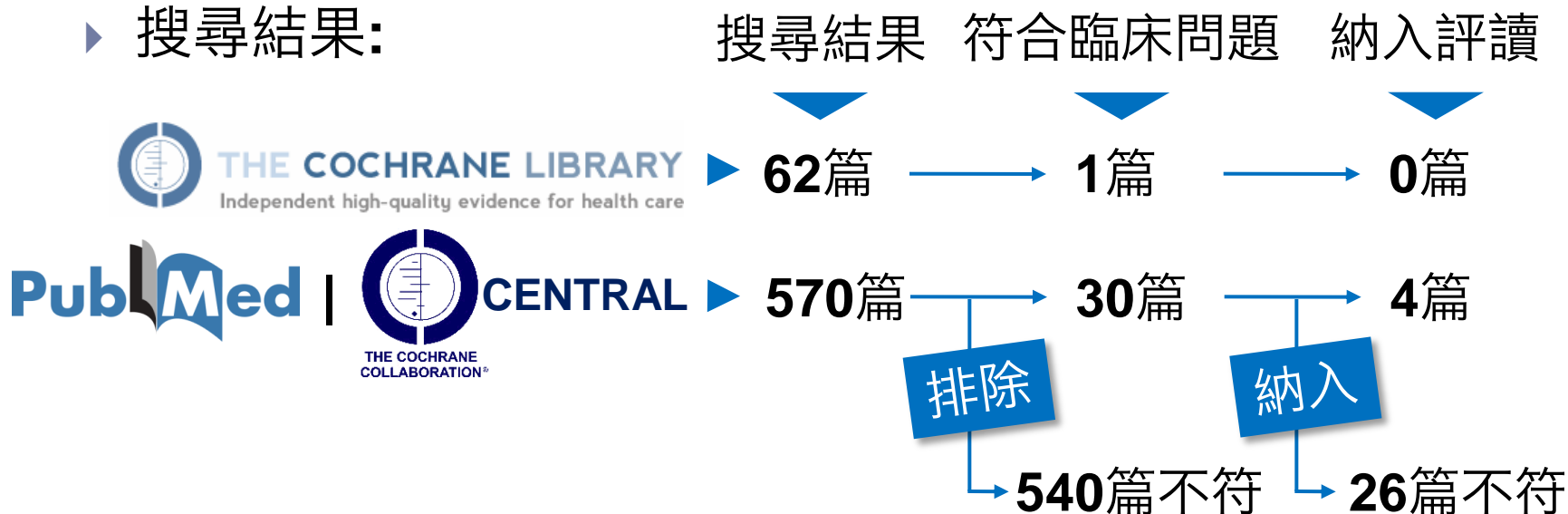


**(dabigatran | Pradaxa | Prazaxa | direct thrombin inhibitor) & (cost\*[TIAB] | “costs and cost analysis” [MeSH:noexp] | cost benefit analys\*[TIAB] | cost-benefit analysis[MeSH] | health care costs [MeSH:noexp])**

▶ 搜尋結果: **13862**篇→**62**篇

# 搜尋結果

## ▶ 搜尋結果:



## ▶ 我們找了一篇符合臨床問題的經濟學研究:

Ann Intern Med. 2011 Jan 4;154(1):1-11. Epub 2010 Nov 1.

**Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation.**

Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP.

Stanford University School of Medicine, California, USA.

# 嚴格評讀

## ▶ 研究方法 (methods of economic analysis):

- 經濟學研究類型 ○ CEA ● CUA ○ CBA
- 效益資料來源: RE-LY研究 [[PubMed19717844](#)]
- 決策模式: 馬可夫模型 (Markov model)
- 研究地區設定: 美國
- 文獻臨床問題:

內容

**P** 65歲以上罹患瓣膜性心房顫動，有一個以上中風危險因子

**I** Dabigatran (110 mg或150 mg)

**C** Warfarin (INR控制至2.0~3.0間)

**O** 品質校正後人年 (QALY)、成本效益比 (ICER) 與費用

# 研究種類

## ▶ 常見的藥物經濟學研究類型：

### 研究類型

成本**效果**分析 (**cost-effectiveness analysis; CEA**)

成本**效用**分析 (**cost-utility analysis; CUA**)

成本**效益**分析 (**cost-benefit analysis; CBA**)

### 研究終點

成本效益比 (**incremental cost-effectiveness ratio; ICER**)

品質校正後人年 (**quality-adjusted life year; QALY**)

效益/成本比值 (**benefit/cost ratio**)、付費意願 (**willingness to pay; WTP**)



## Note

簡單來說，**CEA**看每減少一個事件需花費多少成本；**CUA**看效用而非效果；**CBA**看的是效益，將效果折算為現值

# 怎麼嚴格且有效率地評讀?



## ▶ 經濟學研究評讀工具 (critical appraisal tool; **CAT**)

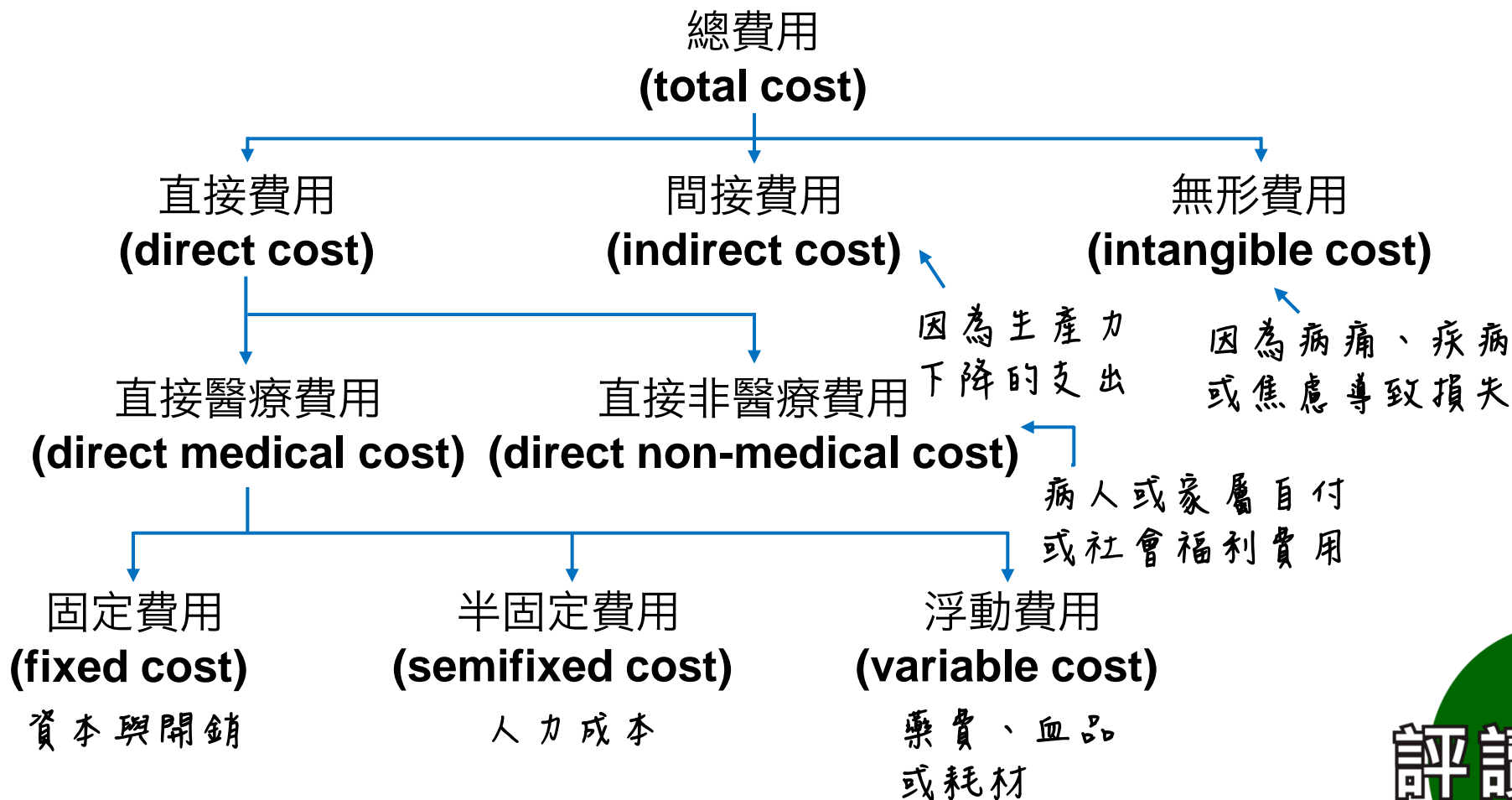
工具	類別	評比時間	使用難易度
 <b>NHS CASP</b>	查檢表，共 <b>10</b> 項	~ <b>20</b> 分鐘	★★★★☆
 <b>BMJ checklist</b> (Drummond 1996)	查檢表，共 <b>10</b> 項	~ <b>30</b> 分鐘	★★★★☆
<b>CHEC checklist</b> (Evers 2005)	查檢表，共 <b>19</b> 項	~ <b>30</b> 分鐘	★★★★☆
<b>Philips checklist</b> (Philips 2004)	查檢表，共 <b>23</b> 項	~ <b>50</b> 分鐘	★★★★★

\***NHS CASP**為the National Health Service Critical Appraisal Skills Programme縮寫；**CHEC**為the Consensus on Health Economic Criteria縮寫

評讀  
Appraise

# 費用

## ▶ 藥物經濟研究中常見的費用 (cost)



# 研究結果

## ▶ 成本效益分析結果：

試驗終點	W	D 150 mg 預估	D150 mg 實際*
總費用	143,193 USD	168,398 USD	150,073 USD
QALYs	10.28	10.84	10.84
ICER (與W相比)	-	45,372/QALY	12,386/QALY

計算方法  
應該呈現ICER值



\*原成本效益研究執行時，**dabigatran**尚未於美國上市，當時作者以英國藥價 (每天4.2英鎊) 預估美國上市價約為每天13美金；**Dabigatran**於美國上市後售價為每天8美金，低於原先預估，因此重新計算總費用與ICER [[PubMed 21502659](#)]

# 其他研究結果

## ▶ 比較高劑量dabigatran與warfarin成本效益的經濟學研究

研究	國家/觀點	類型/資料來源	結果
<b>Freeman等人 (2011)</b> [PubMed21041570]	美國/社會觀點	<b>CUA</b> ；以RE-LY研究結果進行決策模式	<b>ICER \$45,372/QALY</b>
<b>Sorensen等人 (2011)</b> [PubMed21431243]	加拿大/保險給付觀點	<b>CUA</b> ；以RE-LY研究結果進行決策模式	<b>ICER \$10,440/QALY</b>
<b>Shah等人 (2011)</b> [PubMed21606397]	美國/保險給付觀點	<b>CUA</b> ；以RE-LY研究結果進行決策模式	低風險偏好 <b>warfarin</b> 、中高風險偏好 <b>dabigatran</b>
<b>Pink等人 (2011)</b> [PubMed22042753]	英國/保險給付觀點	<b>CUA</b> ；以RE-LY研究結果進行離散事件模擬	<b>ICER £23,082 (\$35,800) /QALY</b>

# 國內研究結果

- ▶ 由廠商提交健保局之成本效益研究結果：
  - 經濟學研究類型 ○ CEA ● CUA ○ CBA
  - 效益資料來源: RCT (RE-LY研究 [[PubMed 19717844](#)])
  - 決策模式: 馬可夫模型 (Markov model)
  - 研究地區設定: 台灣/健保局觀點
  - 費用/資源: 年折現率**3.5%**



對照組	效用	成本效益分析	ICER
與真實世界處方W相比	<b>1.05 QALYs</b>	佔優勢	<b>310,000 NTD/ QALYs</b>
與RE-LY研究中W相比	-	-	<b>1,090,000 NTD/ QALYs</b>

[資料來源] 中央健保局網站

# 臨床結語

---

## ▶ 療效證據:

根據目前研究顯示，**65**歲以上罹患非瓣膜性心房顫動且有一個以上中風危險因子的病人，**每90人**使用高劑量 **dabigatran** 相較於 **warfarin** 平均治療兩年，可減少一人發生全身性栓塞或中風事件 (每**1000**人從**33**人減少至**22**人)，發生重大出血事件風險相當 (每**1000**人約**62~66**人)

## ▶ 經濟學證據:

根據多項經濟學研究 (美國、英國、加拿大與台灣)，高劑量 **dabigatran** 較於 **warfarin** 更具成本效益，在美國研究中相較於 **warfarin**，每多得到一品質調整存活年，需多付出 **12,386** 美金

## 面對問題時…

---

- ▶ 面臨臨床問題的時候，醫療人員們的思考是？

“一位**65**歲男性，因為發燒、嗜睡入院，經一系列檢查後，急診室醫師診斷為**敗血症**，病患發生急性寡尿合併**腎衰竭**轉入加護病房。您是加護病房值班醫師，前一班醫師說這名患者寡尿情況在給與輸液後未顯著改善…”

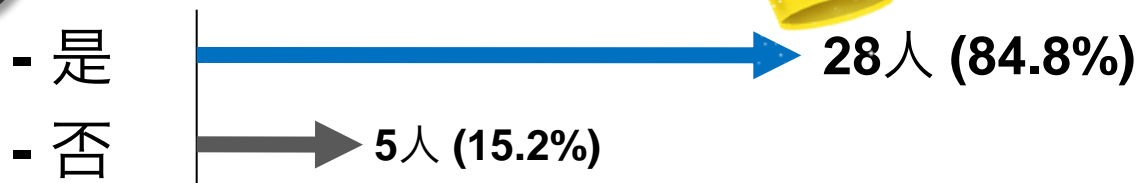
- ▶ 根據 **DynaMed** Powered by EBSCOhost 三項系統性綜論，急性腎衰竭患者使用利尿劑，無法降低死亡率或透析需求，但可能增加尿流量

應用  
Apply

# 問題在哪裡？

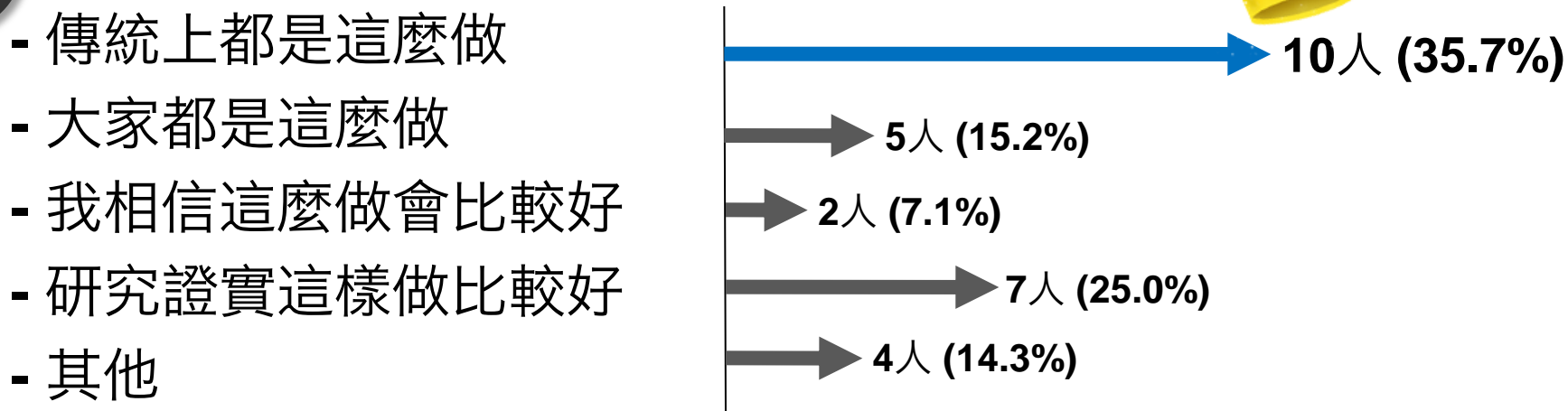
Q1

在您的經驗中，曾經對急性腎衰竭患者使用利尿劑嗎？



Q2

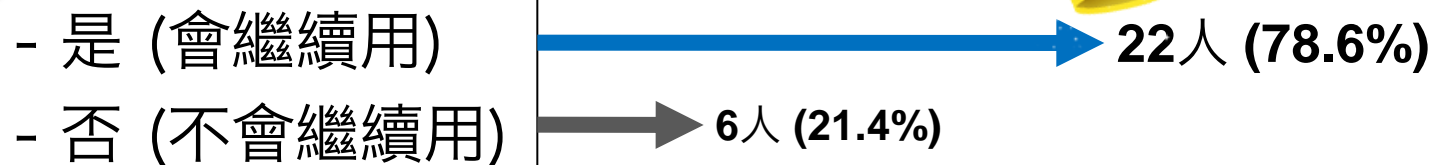
您會使用利尿劑最可能的原因是？



# 問題在哪裡？

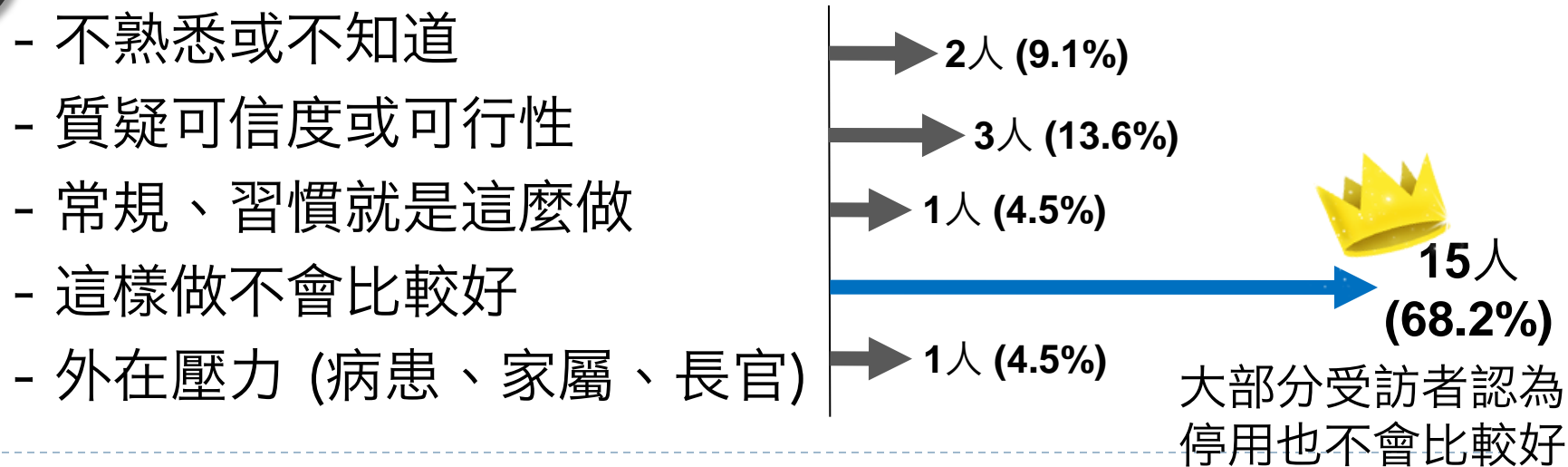
Q3

在看了這些證據之後，您還會繼續使用嗎？



Q4

會繼續用最可能的原因是？



# 問題在哪裡？

Q5

遇到臨床問題，最常使用的資源是？ 60%受訪者表示可以解決問題

- Google™



10人 (30.3%)

- PubMed  
www.pubmed

5人 (15.2%)

- UpToDate  
ONLINE



18人 (54.5%)

56%受訪者表示可以解決問題

- THE COCHRANE  
COLLABORATION®

0人 (0%)

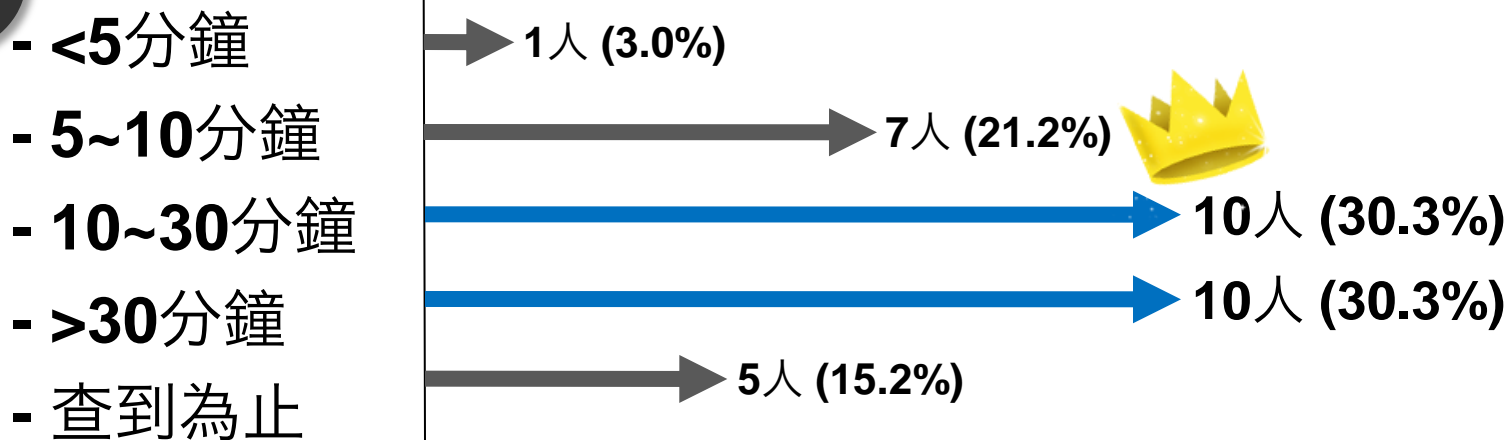
Note

大部分醫師偏好使用**Google**與**UpToDate**，認為**Cochrane Library**太過複雜，甚至是從未查詢過

# 問題在哪裡？

- ▶ 遇到臨床問題，您願意花多少或有多少時間查詢？

Q6

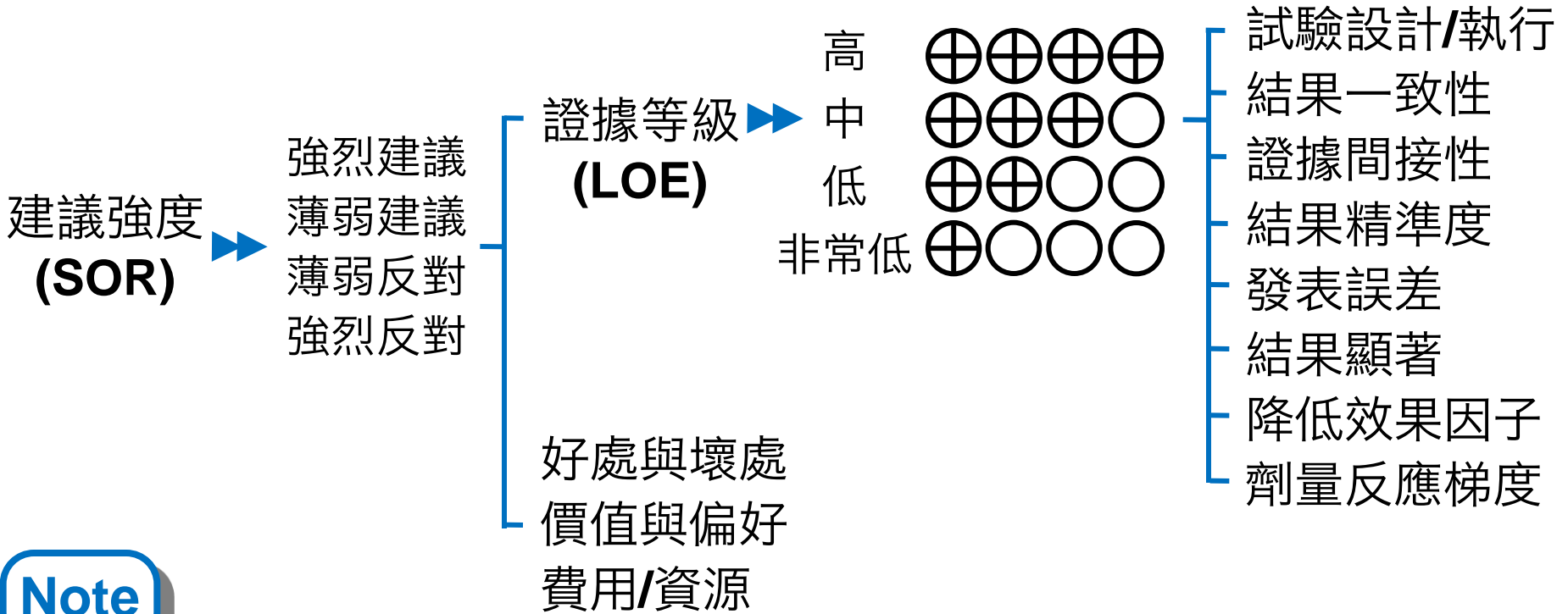


- ▶ 主要發現：「傳統」是常見的動機、實證並不是決策的唯一關鍵、越容易查詢的資源越受歡迎

\*調查對象為實習醫師4位 (12.1%)、R1~R3 18位 (54.5%)、R4以上8位 (24.2%)、主治醫師以上3位 (9.1%)

# 該如何提供 (實證的) 建議?

## ▶ 以GRADE方法評定證據等級



Note

GRADE工作小組建議以誤差風險 (risk of bias; RoB) 工具評估研究品質，再整合經濟學研究證據

應用  
Apply

# 如何應用GRADE於臨床建議?

Google 搜尋 好手氣

## ▶ GRADE 研究品質評估 (quality assessment) 與研究結果摘要表 (summary of finding)

### 品質評估

Quality Assessment

### 研究結果摘要

Summary of Findings

No. of Studies	Quality Assessment					Study Event Rates (%)		Estimation of Absolute Effects 1-y Time Frame			Quality of Evidence
	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	With VKA	With Dabi 150 mg	Relative Effect (95% CI)	With VKA	With Dabigatran 150 (95% CI)	
1 RCT	No serious limitations	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious imprecision <sup>a</sup>	Undetected	487/6,022 (8.1)	438/6,076 (7.2)	RR 0.89 (0.79- 1.01)	38 per 1,000 <sup>b</sup>	4 fewer deaths per 1,000 (from 8 fewer to 0 more)	Moderate

誤差風險 (RoB)

結果一致性  
證據間接性  
結果精準度  
發表誤差

基礎風險 證據品質

Study Event Rates (%)			Relative Effect (95% CI)
With VKA	With Dabi 150 mg		
Outcome) median follow-up 2.0 y			
487/6,022 (8.1)	438/6,076 (7.2)		RR 0.89 (0.79- 1.01)

研究結果

應用 Apply

# 如何應用GRADE於臨床建議?

## ▶ GRADE 證據評比方法

評比	隨機分派研究	觀察性研究	病例報告
高 (high)	<b>0</b>	<b>2+</b>	
中等 (moderate)	<b>1-</b>	<b>1+</b>	
低 (low)	<b>2-</b>	<b>0</b>	
非常低 (very low)	<b>3-</b>	<b>1-</b>	<b>0</b>

- ▶ 扣分項目: 研究計劃/執行不佳、結果不一致、間接證據、估計值不精準、發表誤差
- ▶ 加分項目: 效果顯著、可信的影響因子降低效果、有劑量反應梯度

應用

Apply

# 如何應用GRADE於臨床建議?

## ▶ GRADE 證據評比方法 扣分項目

- 研究設計/執行不佳 (**study design/conduct**)
  - 設計: 隨機分派研究從「強烈」開始，觀察性研究從「弱」開始
  - 執行: 誤差風險 (**risk of bias**) 工具
- 研究之間結果不一致 (**inconsistency**)
  - P (嚴重度較高的患者，效果可能較為顯著)
  - I (劑量較高，效果可能較大)
  - O (追蹤時間不同，效果會有差異)

### Tips

研究之間差異性大時，應試著找尋且證明原因，但必須要有理論基礎

應用

Apply

# 如何應用GRADE於臨床建議?

## ▶ GRADE 證據評比方法 扣分項目 - 間接證據 (indirectness)

項目	範例	間接來源
間接比較	比較 <b>alendronate</b> 與 <b>risdronate</b> 治療骨質疏鬆症效果	沒有直接比較的研究，有各自與安慰劑比較的研究
間接族群	<b>Oseltamivir</b> 用於預防禽流感的效果	僅有針對罹患季節性流感患者的研究
間接介入	乙狀結腸鏡用於預防大腸直腸癌死亡率的效果	以糞便潛血篩檢的研究結果來評估乙狀結腸鏡效果
間接預後	<b>Rosiglitazone</b> 用於預防糖尿病併發症	以該藥物用於控制血糖值的效果推估

應用

Apply

# 如何應用GRADE於臨床建議?

## ▶ GRADE 證據評比方法 扣分項目

- 估計值不精確 (**imprecision**)
- 樣本數目不足 (計算統計力量 或 看事件數目是否小於 **300**) (*Ann Intern Med. 2007; 146: 878-81.*)
- **95%信賴區間** (信賴區間跨過「1」或 超越「1/4定律」)

Study	Number needed to treat	No of events/No in group		Relative risk (95% CI) random	Relative risk (95% CI) random	P value	Cochran Q for heterogeneity
		Enoxaparin	Unfractionated heparin				
<b>All PCIs</b>							
Death	60	278/13 943	622/17 023		0.66 (0.57 to 0.76)	<0.001	0.46
Death or myocardial infarction	50	836/11 924	1351/14 968		0.68 (0.57 to 0.81)	<0.001	0.42
Complications of myocardial infarction	66	765/13 943	1135/17 023		0.75 (0.66 to 0.85)	<0.001	0.55
Major bleeding	83	295/13 852	564/16 923		0.80 (0.68 to 0.95)	0.009	0.58
Minor bleeding	-	718/13 150	793/13 669		0.92 (0.74 to 1.14)	0.45	0.21

**Enoxaparin (I)** 相較於**UFH (C)**，用於急性冠心症接受經皮血管介入病人  
**(P)** 系統性綜論 (*BMJ 2012;344:e553 doi: 10.1136/bmj.e553*)

應用  
Apply

# 如何應用GRADE於臨床建議？

## ▶ GRADE 證據評比方法 扣分項目

### - 發表誤差 (publication bias)

- 系統性綜論中未能列舉所有符合臨床問題的研究，經常是未被發表 或 效果不顯著的研究
- 如何檢視發表誤差
  - 搜尋資源
  - 眼睛掃描 漏斗圖 (funnel plot)
  - 統計模式

### Note

「灰色文獻 (grey literature)」代表未經發表的研究結果，例如廠商研究、小型研究 或 會議摘要等等

應用

Apply

# 如何應用GRADE於臨床建議?

## ▶ GRADE 證據評比方法 加分項目

### - 效果顯著

效果大小	效果估計	證據等級
------	------	------

大	<b>RR &gt;2</b> 或 <b>RR &lt;0.5</b> ，需至少兩項研究以上且結果一致	加一分
---	---	-----

非常大	<b>RR &gt;5</b> 或 <b>RR &lt;0.2</b> ，需為直接證據且沒有重大限制	加兩分
-----	--	-----

### - 有其他可能降低效果的因子

例如 研究指出，使用**metformin**與乳酸中毒之間無顯著關係，但進行這些研究時，醫療人員因為早期**phenformin**造成乳酸中毒的經驗而過度謹慎

應用

Apply

# 如何應用GRADE於臨床建議?

## ▶ GRADE 證據評比方法

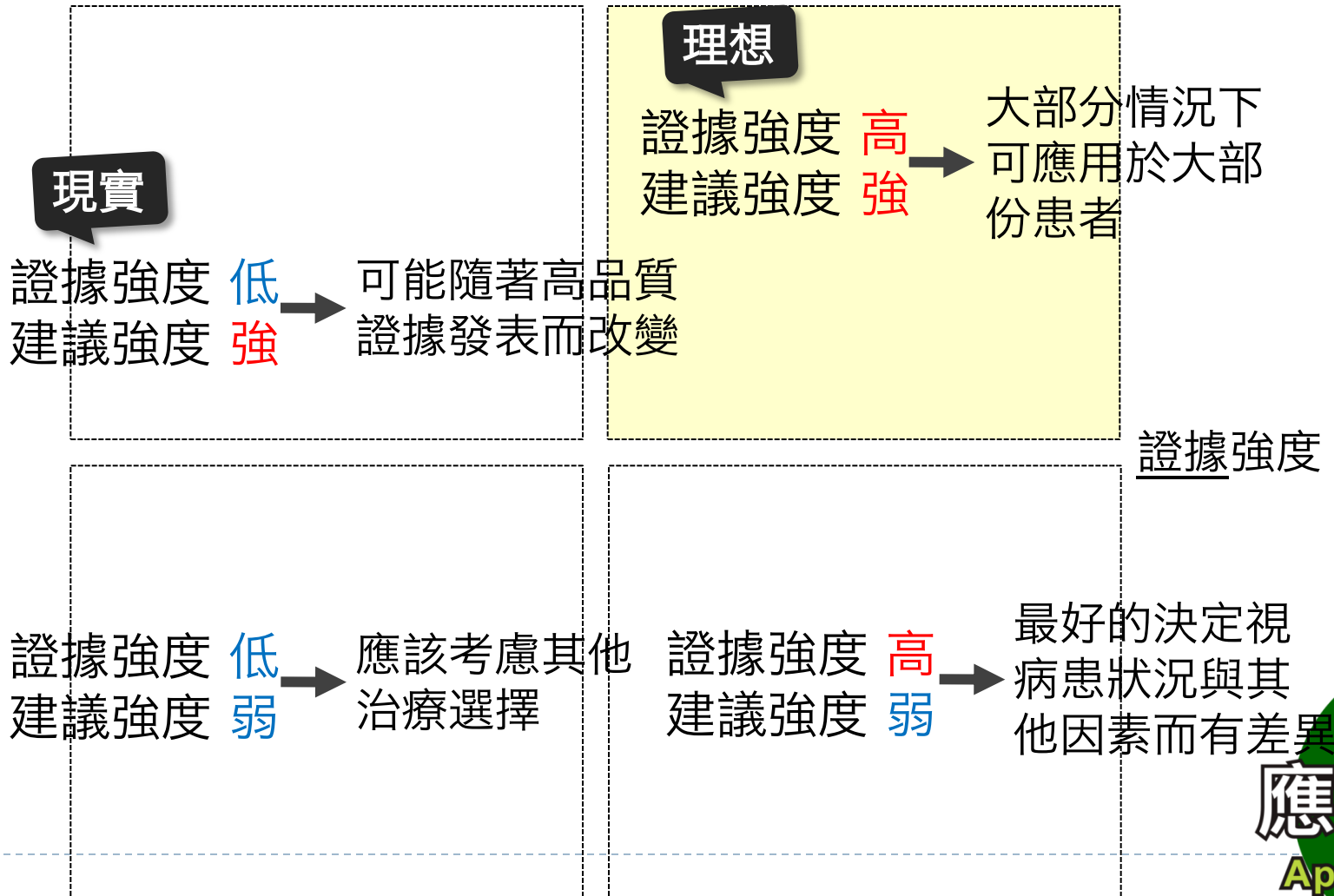
### - 評比結果

研究類型	加/扣分項目	證據等級
隨機分派研究	沒有重要限制	高
	有重要限制	中
	有非常嚴重限制	低
	有非常嚴重限制 且 結果不一	非常低
觀察性研究	效果顯著 且 沒有重要限制	高
	有劑量反應梯度 且 沒有重要限制	中
	沒有重要限制	低
	非系統性觀察 (包括病例報告)	非常低

# 如何應用GRADE於臨床建議?

## GRADE 建議強度

### 建議強度



應用  
Apply

# 如何應用GRADE於臨床建議?

## ▶ GRADE 研究結果摘要

### - Dabigatran (I) 相較於warfarin (C) 預防非致命性中風 (O)

Study Event Rates (%)		Relative Effect (95% CI)	1-y Time Frame	
With VKA	With Dabi 150 mg		With VKA	With Dabigatran 150 (95% CI)
149/6,022 <sup>d</sup> (2.5)	101/6,076 <sup>e</sup> (1.7)	RR 0.67 (0.52-0.86)	CHADS <sub>2</sub> 0 points	
			3 per 1,000 <sup>f</sup>	1 fewer strokes

相對風險 (95%信賴區間)      根據推定風險  
計算效果

- 如何取得推定風險 (assumed risk)?
- [佳] 已經確效的風險評估指引 (prediction guide)
- 例 CHADS2分數用於預測心房顫動病人中風風險
- [佳] 大型流行病學研究結果

# 如何應用GRADE於臨床建議?

## ▶ GRADE 研究結果摘要

- **Dabigatran (I)** 相較於 **warfarin (C)** 預防非致命性中風 (O)

RR (95% CI)	推定風險*	Dabigatran效果	證據等級
<b>0.67 (0.52-0.86)</b>	非常低 3/1000	↓1 (0~1)/1000	高
	低 8/1000	↓3 (1~4)/1000	
	中 17/1000	↓6 (2~8)/1000	
	高 36/1000	↓12 (5~17)/1000	

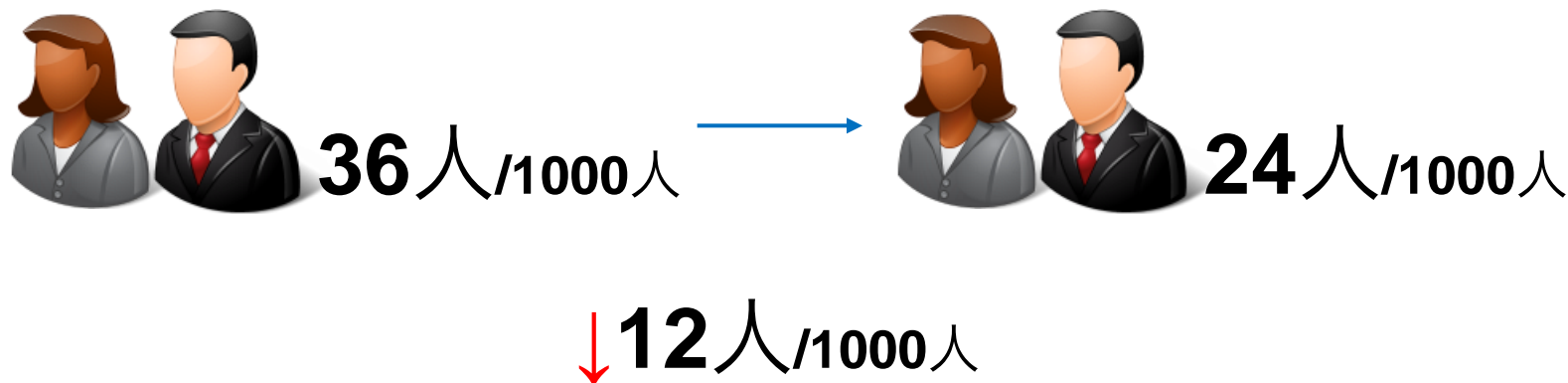
\*推定風險根據**CHADS2**分數計算，**0**分為非常低、**1**分為低、**2**分為中、**3~6**分為高

▶ 計算方法: 推定風險 – (推定風險 x 相對風險)

# 如何應用GRADE於臨床建議？

## ▶ 對醫療人員：

“心房顫動高風險病人，使用**dabigatran (150 mg)** 治療1年相較於**warfarin**，每**1000**人約減少12人 (36人減少到24人) 中風”




“這項證據的等級是高 ⊕⊕⊕⊕ “

應用  
Apply

# 從證據到建議

---

- ▶ 建議強度 (**strength of recommendation**) 代表的是我們對這項介入好處多過於壞處的信心 (**confidence**)
    - 好處 (**desirable effects**) = 降低死亡率、發病率 或 提升生活品質等
    - 壞處 (**undesirable effects**) = 對死亡率、發病率 或 生活品質等具有負面影響的不良反應 或 增加費用
  - ▶ **GRADE** 系統將建議強度分為：
    - 強烈 (**strong**)
    - 薄弱 (**weak**)
- 但是不是只能按讚 ，系統中包括「建議」與「反對」

應用

Apply

# 從證據到建議

## ▶ GRADE 系統中決定建議強度的主要因素

主要因素	描述
好處與壞處	考量好處與壞處的重要性後，該介入的好處是否大於壞處
證據品質	證據品質越高增加建議的信心，但不一定等同高建議強度
價值與偏好	眾人 (專業人員、病人與決策者) 的共識，差異越小，建議強度越強
費用與資源	費用越高影響接受的意願，但不一定等同低建議強度，而是要整體考量

### Note

實務上，建議強度必須綜合考量上述因素後決定

應用  
Apply

# 如何應用GRADE於臨床建議?

## ▶ GRADE 證據評比方法

### - 薄弱建議 (**weak recommendation**)

- 許多隨機分派研究證實，無法切除、局部進展性非小細胞肺癌 (**IIIA NSCLC**)，合併化學與放射線治療可以延長存活時間數個月，但是顯著增加化學治療帶來的副作用 (**LOE 高 ⊕⊕⊕⊕**)

### - 強烈建議 (**strong recommendation**)

- 觀察性研究指出，敗血症患者早一點接受適當的抗生素治療，死亡率較低，但沒有直接證據證實，早期投與抗生素，可以顯著降低敗血症患者死亡率 (**LOE 低 ⊕⊕○○**)

應用

Apply

# 達成共識的工具

## ▶ GRADE 方塊 (grid)\* 用於制定指引

### GRADE分數

#### 好處與壞處

Balance between desirable and undesirable consequences of intervention

Recommendation

	GRADE score				
	1	2	0	2	1
	Desirable clearly outweigh undesirable	Desirable probably outweigh undesirable	Trade-offs equally balanced or uncertain	Undesirable probably outweigh desirable	Undesirable clearly outweigh desirable
	Strong: "definitely do it"	Weak: "probably do it"	No specific recommendation	Weak: "probably don't do it"	Strong: "definitely don't do it"
	好處顯然 大於壞處	好處可能 大於壞處	好壞處相等 或無法確認	壞處可能 大於好處	壞處顯然 大於好處

相關人員收到證據品質與研究結果摘要表後，透過共識法 (modified Delphi method) 逐步達成共識，困難處需召開正式會議進一步討論

\*取自 *BMJ. 2008; 337: 327-30.*

應用  
Apply

# (實證) 實際上該怎麼做?

## ▶ 知識傳遞的管道

資源	優點	缺點
大腦 (本人 的或他人的)	免費、快速	常記錯，有時候不靈光
教科書	具權威性	更新慢、篇幅有限、不易攜帶
線上資料庫	內容廣泛、快速	需連線、付費資料庫價格昂貴

## ▶ 建議做法

- 搜尋實證為基礎的資料庫 (耗時**3**分鐘)
- 找實證為基礎的治療指引 (耗時**15**分鐘)
- 自己做實證 (耗時**???**分鐘)



應用

Apply