

Hội thảo Y học Thực chứng
Bệnh viện Hùng Vương

Mô hình nghiên cứu (Study design)

Professor Tuan V. Nguyen
Garvan Institute of Medical Research
University of New South Wales
Sydney – Australia

Nội dung

- Nghiên cứu mô tả và phân tích
- Báo cáo trường hợp (Case series)
- Nghiên cứu thiết diện (Cross-sectional study)
- Nghiên cứu bệnh chứng (Case-control study)
- Nghiên cứu theo thời gian (Prospective cohort study)
- Nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (Randomized controlled trials)
- Phân tích tổng hợp (Meta-analysis)

Thuật ngữ dịch tễ học (epidemiologic jargons)

Exposure



Outcome

Phơi nhiễm



Hệ quả

Trình tự của các mô hình nghiên cứu

Surveillance



Descriptive studies:
case series, cross-sectional



Analytic studies:
Prospective cohort,
case-control studies

Giám định



Nghiên cứu mô tả:
Ca lâm sàng, cắt ngang



Nghiên cứu phân tích:
Theo thời gian, bệnh chứng

Nghiên cứu mô tả

- Mô tả đặc điểm phơi nhiễm, hệ quả lâm sàng trong một quần thể
- Mô tả sự phân bố của yếu tố nguy cơ và outcomes

Trong môi trường lâm sàng

- Mô tả bệnh nhân, quần thể có nguy cơ, dịch vụ y tế
- Mô tả quá trình phát triển tự nhiên của bệnh

Nghiên cứu phân tích

- Sử dụng phân nhóm để so sánh và đo lường mối tương quan giữa *exposure* và *outcome*
- Phát hiện những yếu tố xác định *outcomes*

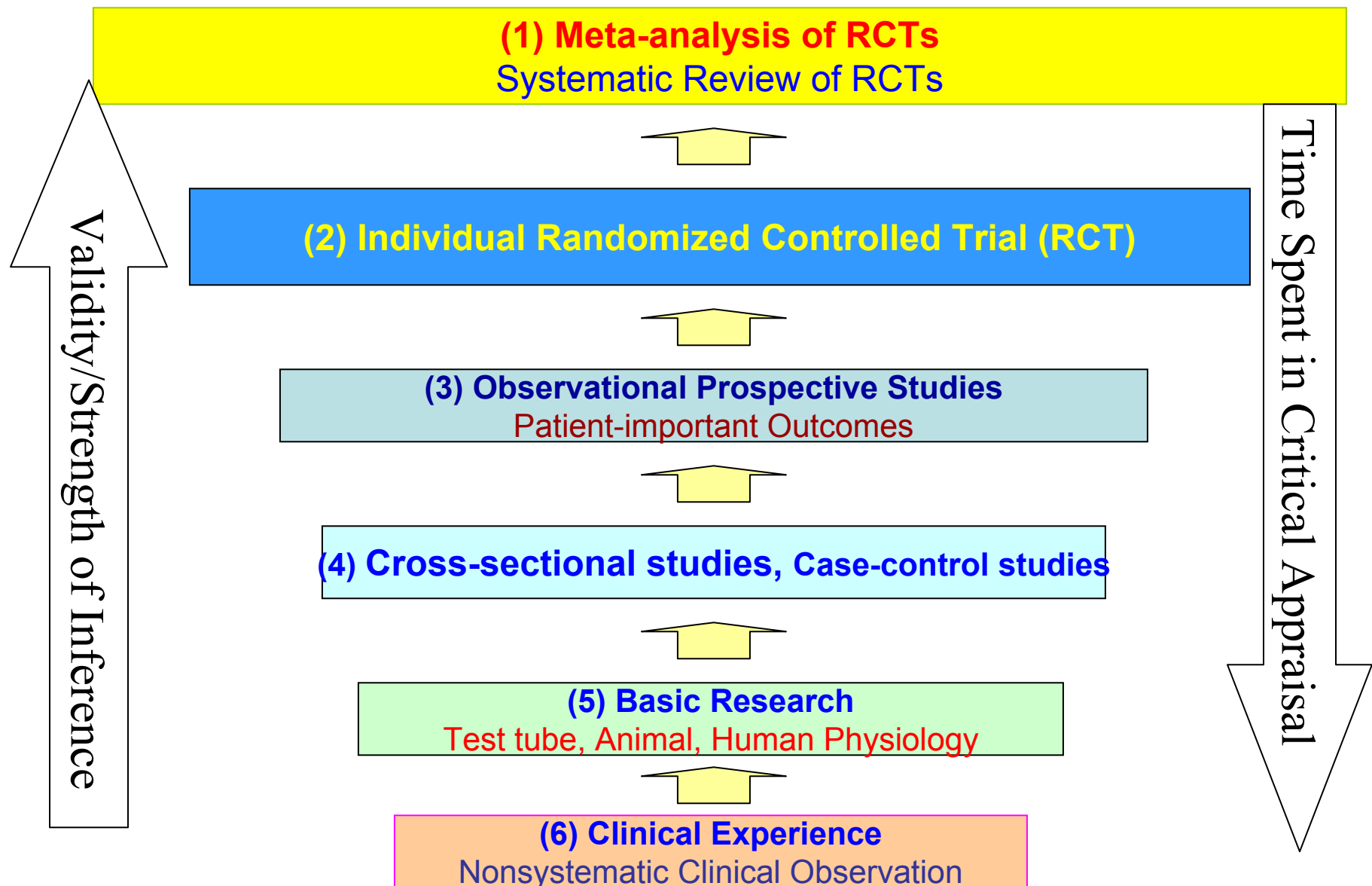
Trong môi trường lâm sàng:

- Đánh giá hiệu quả lâm sàng trong thực tế
- “Cảnh giác” hậu tiếp thị (post-marketing surveillance)
- Làm cơ sở cho các nghiên cứu can thiệp

Nghiên cứu mô tả và phân tích

- **Vùng xám (Gray zones)**
 - Nhiều nghiên cứu mô tả cũng có thể gợi ý giả thuyết về mối liên hệ nhân quả
 - Phần lớn nghiên cứu phân tích cũng cung cấp các chỉ số thống kê mô tả
- **Nghiên cứu phân tích rất khó có giá trị nếu không có những nghiên cứu mô tả có chất lượng cao**
- **Sử dụng nhóm so sánh để đo lường mối tương quan giữa exposure và outcome**
- **Nhận dạng yếu tố có liên quan đến outcomes**

Thang giá trị khoa học của nghiên cứu



Báo cáo lâm sàng

A 23-Year-Old Man With Schizophrenia

Donald C. Goff, MD, Discussant

DR REYNOLDS: Mr X is a 23-year-old man with a 5-year history of schizophrenia. He lives near Boston and has state health insurance.

Mr X began to have social withdrawal and isolation around age 16, when he dropped out of school sports, went from being an excellent student to barely passing, and began spending much of his free time alone watching videos. He was using alcohol, cannabis, and LSD (lysergic acid diethylamide). He had progressively paranoid delusions: he believed that the Mafia was going to make him a movie star, that bystanders stared at him because they knew he was famous, and that the Mafia was broadcasting to him and controlling his mind. He also believed that his family members were out to get him, that he might not be related to them, and that others questioned his sexual orientation. When one day, at age 18 years, he told his mother of his increasingly tortured thoughts, she brought him to the emergency department, where he was admitted to an inpatient psychiatric hospital.

Mr X's first psychiatric admission lasted 9 days. He was diagnosed with bipolar disorder and polysubstance abuse and treated with perphenazine and divalproex sodium. While he was taking the medications, his auditory hallucinations decreased somewhat but did not disappear. He stopped taking his medications after discharge and was readmitted 1 week later to the same facility. On the second admission, he was treated with perphenazine and lorazepam as needed. Then, however, he was transferred to another facility where the diagnosis of paranoid schizophrenia was made. There, all his medication was discontinued for a washout period, and he was enrolled in the First Episode Study after providing informed consent. He was given a study drug, which was either clozapine or haloperidol, and continued in the

In the summer of 2001, Mr X began using ecstasy, cocaine, and alcohol. He tapered and then discontinued his study medication. One week later, he was floridly psychotic. He tracked down family members and threatened to kill them for the child abuse he imagined they had inflicted. He rampaged through his old neighborhood. He was arrested at the airport for stealing luggage and for lewd behavior. He was admitted to a psychiatric hospital for his second episode of acute paranoid schizophrenia.

Mr X has been out of the hospital for several months. His initial medications were tapered off, and he is taking clozapine, which was his study drug. He reports that the clozapine works much better when he is not drinking alcohol. He again has declined substance abuse treatment but reports that he has not used drugs or alcohol since his hospitalization. He has returned to working the night shift in construction. He lives with a roommate (a family friend) and has friends and the support of his family. Mr X continues being treated by the same psychiatrist he met 5 years ago, although now he will need to transition from the study to community-based care.

His medical history is significant for mild childhood asthma. The only medication he takes is clozapine, 200 mg/d. He is a high school graduate and hopes to take writing classes. His parents are divorced; his mother has remarried. His father and stepfather were both alcoholics, and there is no family history of schizophrenia.

His physical examination findings are normal. His mental status examination shows a pleasant young man wearing a ski hat. He has fluent speech and appropriate affect. He currently denies cognitive dysfunction and is having only

This conference took place at the Combined Longwood Psychiatry Grand Rounds of the Massachusetts Mental Health Center, the Beth Israel Deaconess Medical Center, and the Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass, and was held at Beth Israel Deaconess Medical Center on January 22, 2002.

Author Affiliation: Dr Goff is Associate Professor of Psychiatry, Harvard Medical

Một nhóm ca lâm sàng

- Thu thập nhiều ca lâm sàng
- Không có nhóm chứng
- Mang tính mô tả
 - Thường không có kiểm định thống kê (statistical test)

Một nhóm ca lâm sàng

Điểm mạnh

- Nhanh (ít tốn thì giờ), không cần nhiều công sức
 - Số liệu thường có sẵn
- Có thể nhận ra bệnh mới
- Đề ra giả thuyết nhanh
- Làm cơ sở cho nghiên cứu phân tích
 - Có thể làm cơ sở cho nghiên cứu bệnh chứng

Hạn chế

- Bệnh nhân có thể không mang tính đại diện
- Không có nhóm so sánh hay nhóm chứng
- Dễ bị “biases”

Nghiên cứu cắt ngang

Xác định outcome và exposure trong một *quần thể* ngay tại *một thời điểm*

- Mô tả tình trạng sức khỏe của một quần thể
- Không theo dõi

Nghiên cứu cắt ngang

- **Thẩm định một nhóm đối tượng qua:**
 - **Phỏng vấn trực tiếp**
 - **Điều tra quần thể**
 - **Khám**
- **Xác định tình trạng bệnh**
- **Xác định yếu tố nguy cơ và exposure**

Nghiên cứu cắt ngang

Điểm mạnh

- *Tương đối ít tốn thời gian*
- Ước tính chính xác tỉ lệ hiện hành (prevalence) nếu chọn mẫu cẩn thận
- Giúp đề ra giả thuyết

Hạn chế

- Thẩm định outcome phụ thuộc:
 - Tỉ lệ phát sinh (incidence) và thời gian
 - Số ca bệnh có thể bị ảnh hưởng bởi “survival bias”
- Có thể có ít bệnh nhân
 - Do tử vong và di dời nơi ở
- “Temporal relationship” giữa yếu tố nguy cơ và outcome thường khó biết

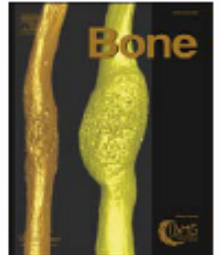
Tỉ lệ gãy xương đốt sống ở Việt Nam



Contents lists available at ScienceDirect

Bone

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bone



Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fracture in postmenopausal Vietnamese women

Lan T. Ho-Pham^a, Nguyen D. Nguyen^c, Bao Q. Vu^a, Hoa N. Pham^b, Tuan V. Nguyen^{c,d,*}

^a Pham Ngoc Thach University of Medicine, Vietnam

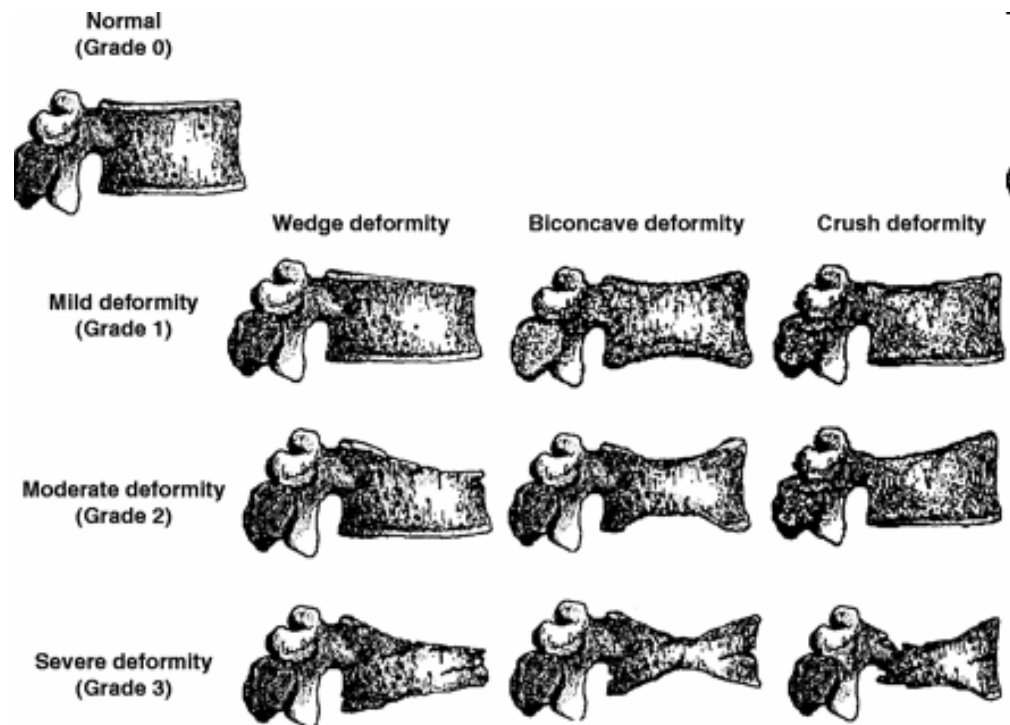
^b Department of Nuclear Medicine, Cho Ray Hospital, Vietnam

^c Garvan Institute of Medical Research, Australia

^d Faculty of Medicine, University of New South Wales, Australia

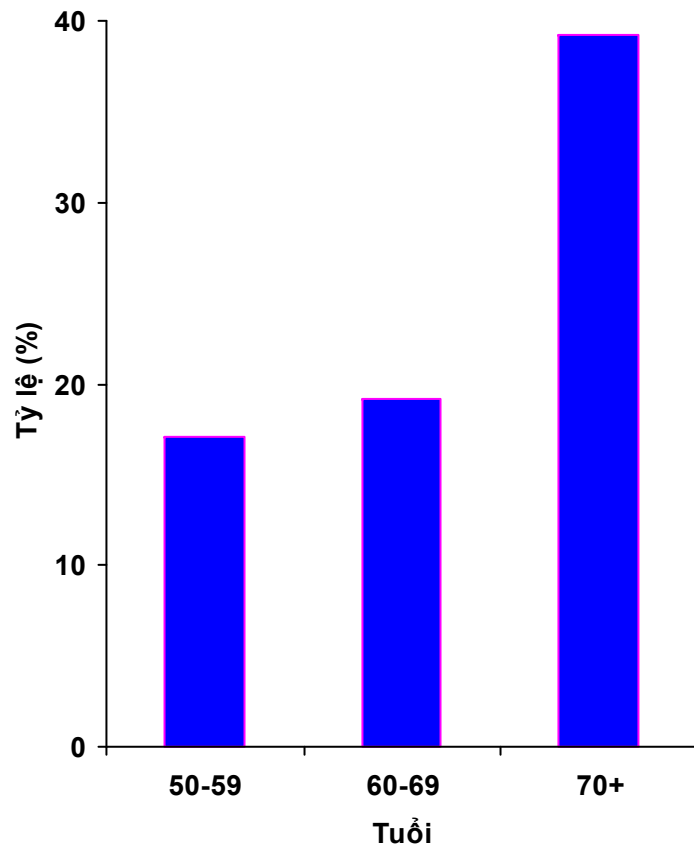
Tỉ lệ gãy xương đốt sống ở Việt Nam

- Nghiên cứu cắt ngang
- 210 nữ, tuổi 50-85, THCM
- X-ray
- Yếu tố nguy cơ

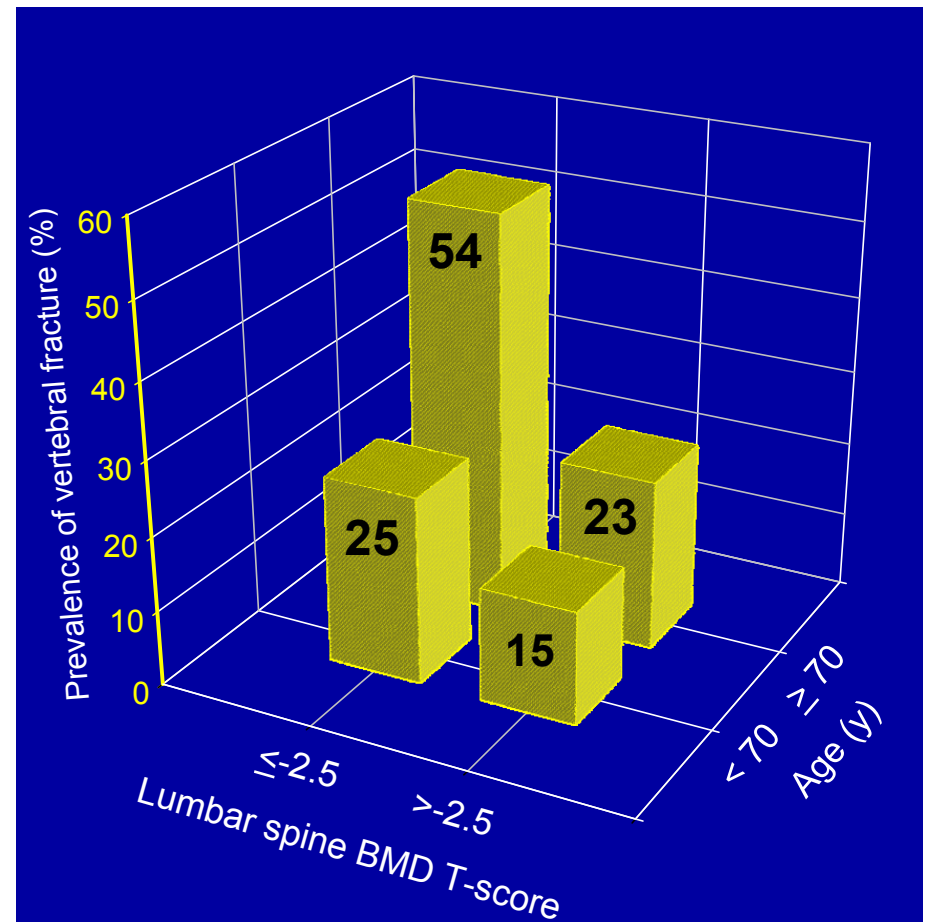


Tỉ lệ hiện hành và yếu tố nguy cơ gãy xương đốt sống, TPHCM

Prevalence of vertebral fracture



Risk factors for vertebral fracture

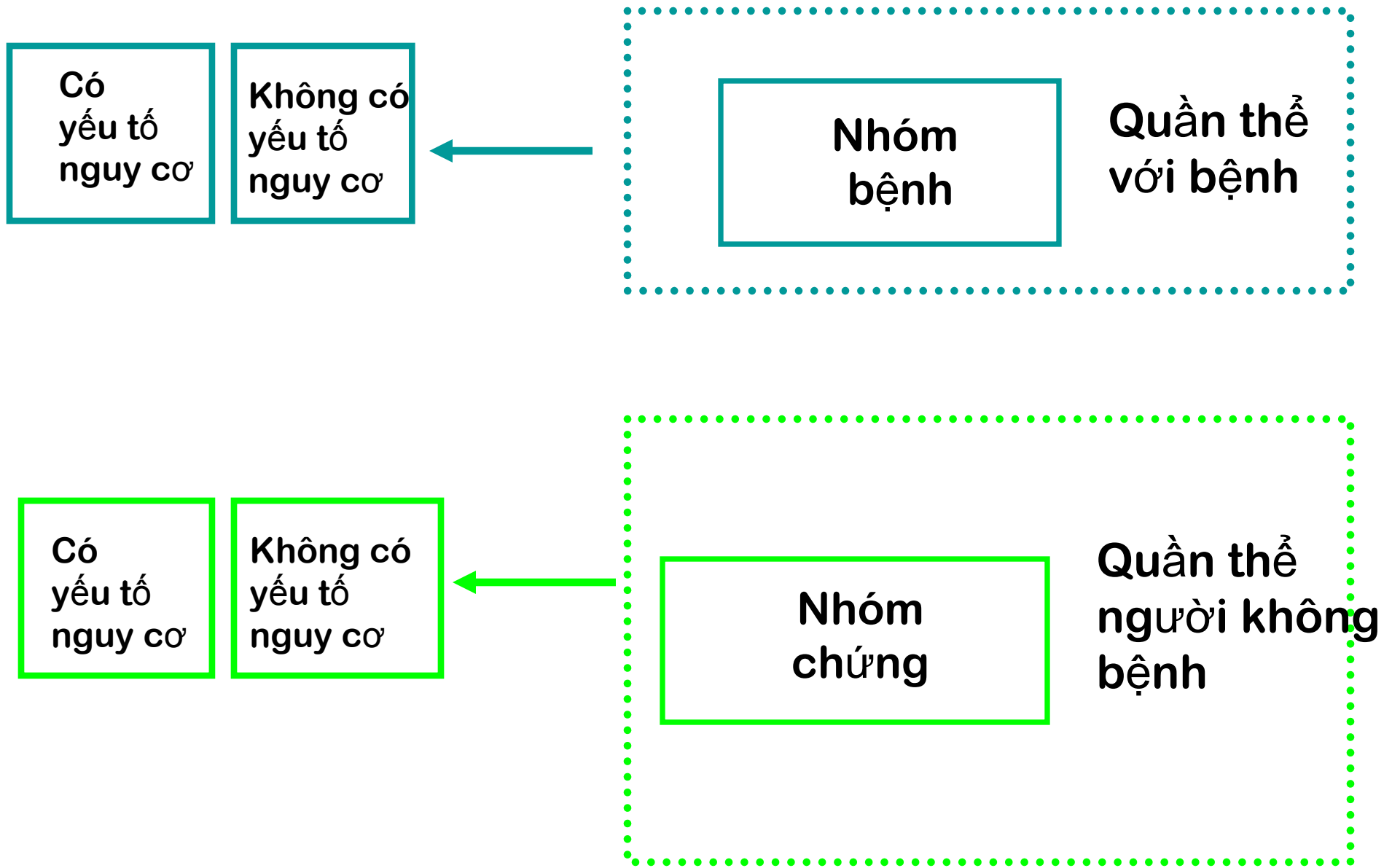


Nghiên cứu bệnh chứng

- Định nghĩa “Nghiên cứu bệnh chứng”:
 - Nghiên cứu quan sát khởi đầu bằng một nhóm bệnh và một nhóm chứng, sau đó xác định tiền sử phơi nhiễm (history of exposure) trong nhóm bệnh và nhóm chứng, và so sánh tiền sử phơi nhiễm giữa 2 nhóm.
- Đồng nghĩa: *retrospective study*

Nghiên cứu bệnh chứng

- **Case** – một bệnh nhân mắc bệnh cần nghiên cứu
- **Control** – người không mắc bệnh đó



Lợi thế và hạn chế của nghiên cứu bệnh chứng

- Nhanh, rẻ tiền
- Rất tiện với bệnh hiếm
- Có thể xem xét nhiều yếu tố nguy cơ
- Có thể xem xét mối liên hệ “temporal relationship” giữa exposure và disease

- Tìm được nhóm chứng rất khó
- Không thể tính tỉ lệ phát sinh (incidence)
- Yếu tố phơi nhiễm có thể không xảy ra trước khi mắc bệnh
- Dễ bị bias

Hút thuốc là và ung thư

Broders (1920) so sánh 537 bệnh nhân ung thư lưỡi (tongue cancer) và 500 nhóm chứng (nam giới).

	Cases	Controls
N	570	500
Pipe smoking (hút thuốc ống vố)	80.5	78.6
Percent pipe smoking	78.5	38.0

Agent Orange và ung thư tiền liệt tuyến

Phơi nhiễm AO	Prostate cancer (n=47)	Controls (n=142)
Có phơi nhiễm AO	11	17
Không phơi nhiễm AO	29	106
Không biết	7	21

Phần trăm phơi nhiễm AO:

Cases: $11/47 = 23\%$

Controls: $17/142 = 12\%$

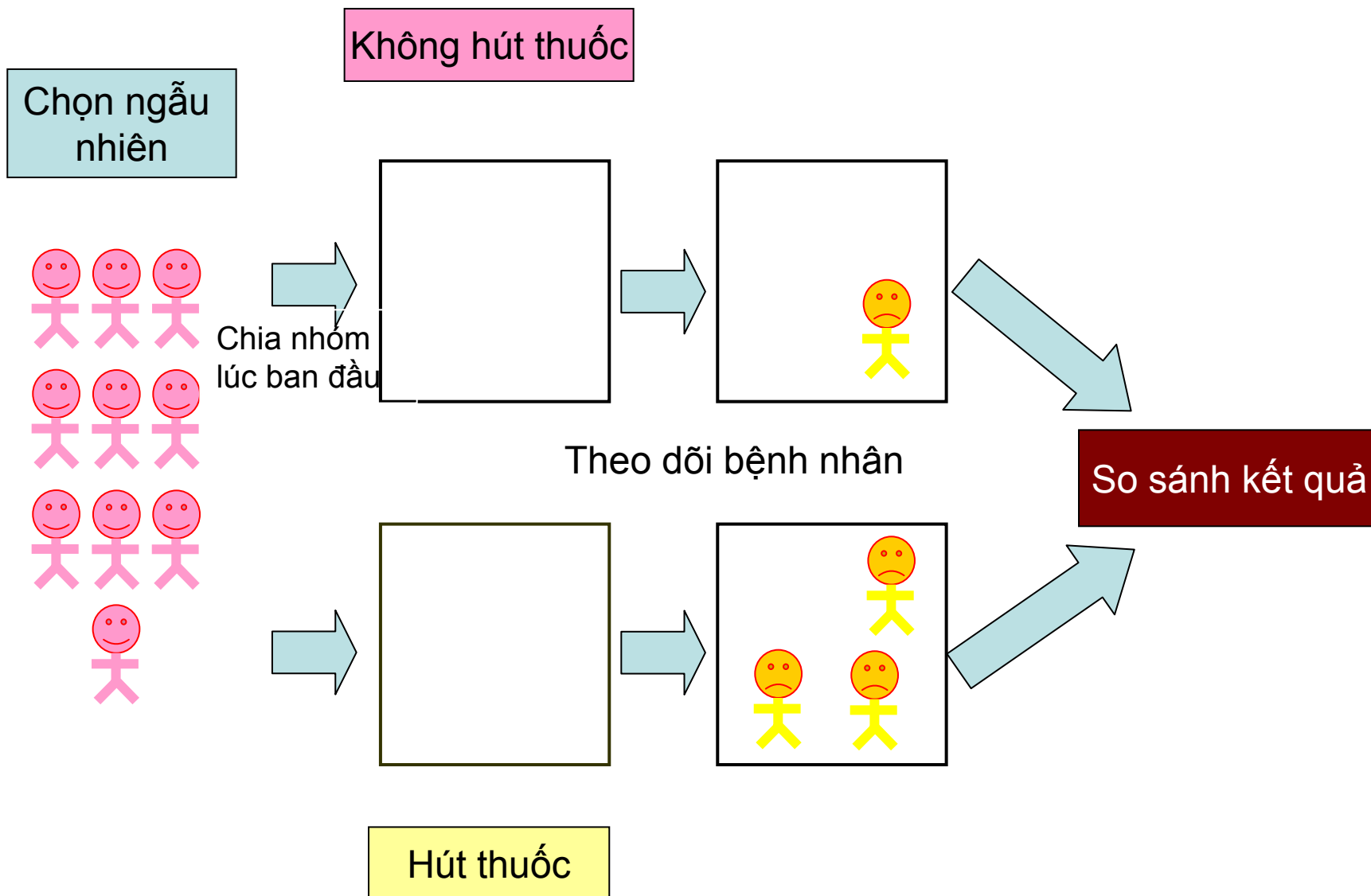
Odds phơi nhiễm AO:

Cases: $11/36 = 0.305$

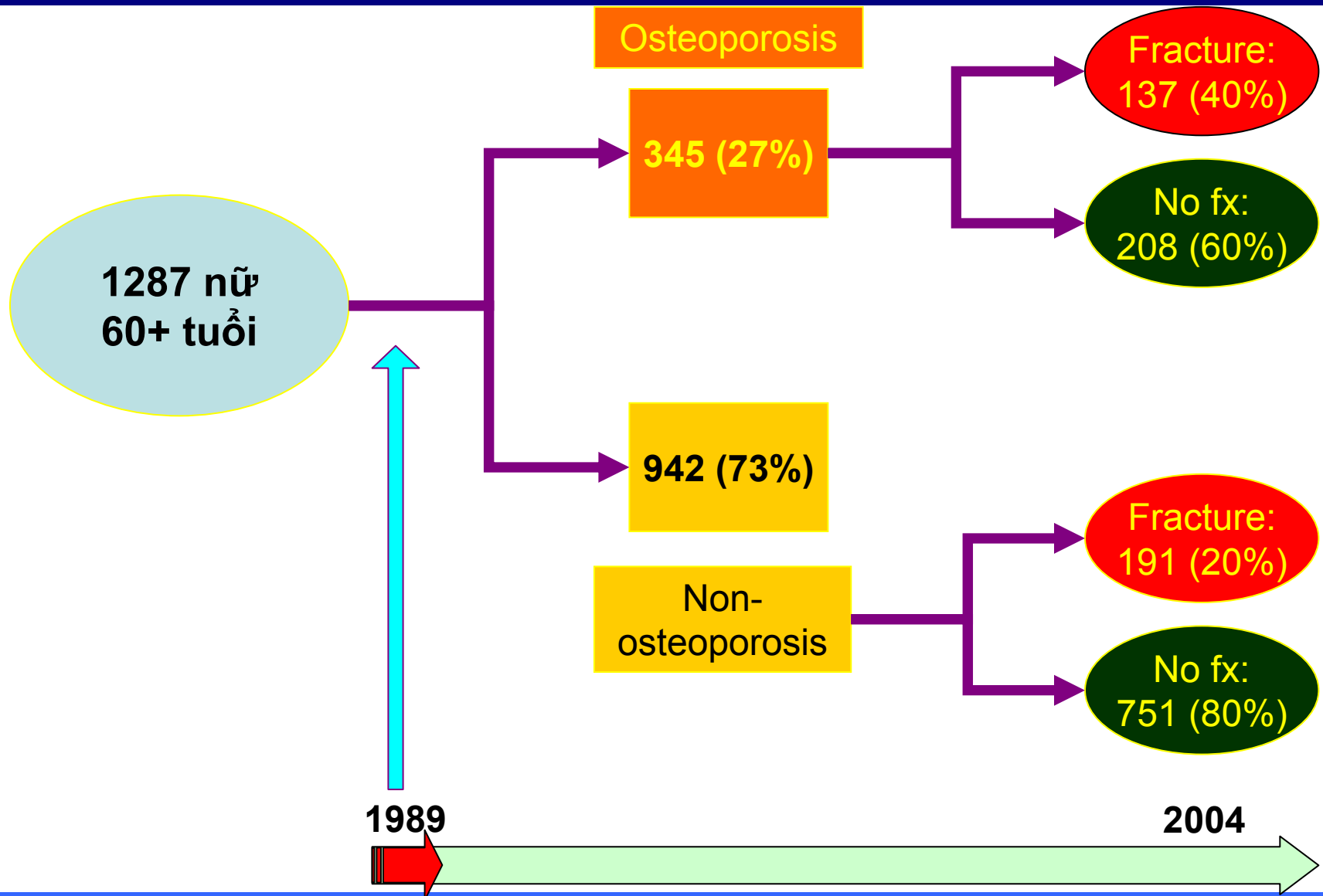
Controls: 0.133

Odds ratio = $0.31 / 0.133 = 2.29$

Nghiên cứu theo thời gian



Loãng xương (osteoporosis) và gãy xương

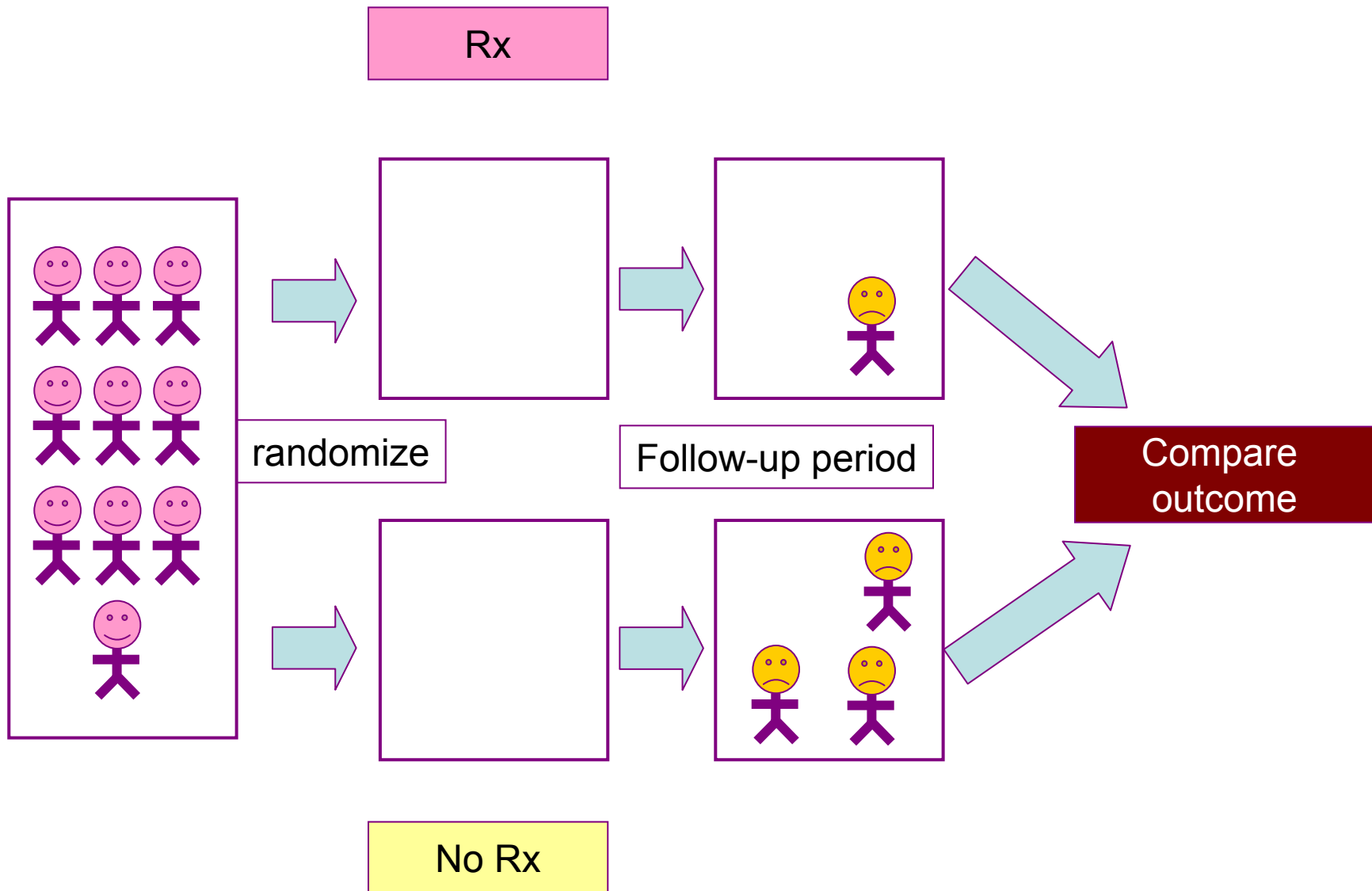


Loãng xương (osteoporosis) và gãy xương

Nhóm	N	Gãy xương	Tỉ lệ (%)
Loãng xương	345	137	0.40
Không loãng xương	942	191	0.20

- Nguy cơ gãy xương trong nhóm LX: $137 / 345 = 0.40$
- Nguy cơ gãy xương trong nhóm không LX: $191 / 942 = 0.20$
- Relative risk: $0.40 / 0.20 = 2.0$
- Nguy cơ gãy xương ở nhóm bệnh nhân loãng xương tăng gấp 2 lần so với nhóm không loãng xương.

Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên Randomized controlled trial - RCT



Đo lường hiệu quả trong RCT

$$HR = \frac{\textit{Hazard}_{\text{exposed}}}{\textit{Hazard}_{\text{controls}}}$$

- **Hazard exposed: hazard of disease in the exposed group**
- **Hazardcontrol: hazard of disease in the controls**
- **$HR \cong RR$**

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 3, 2007

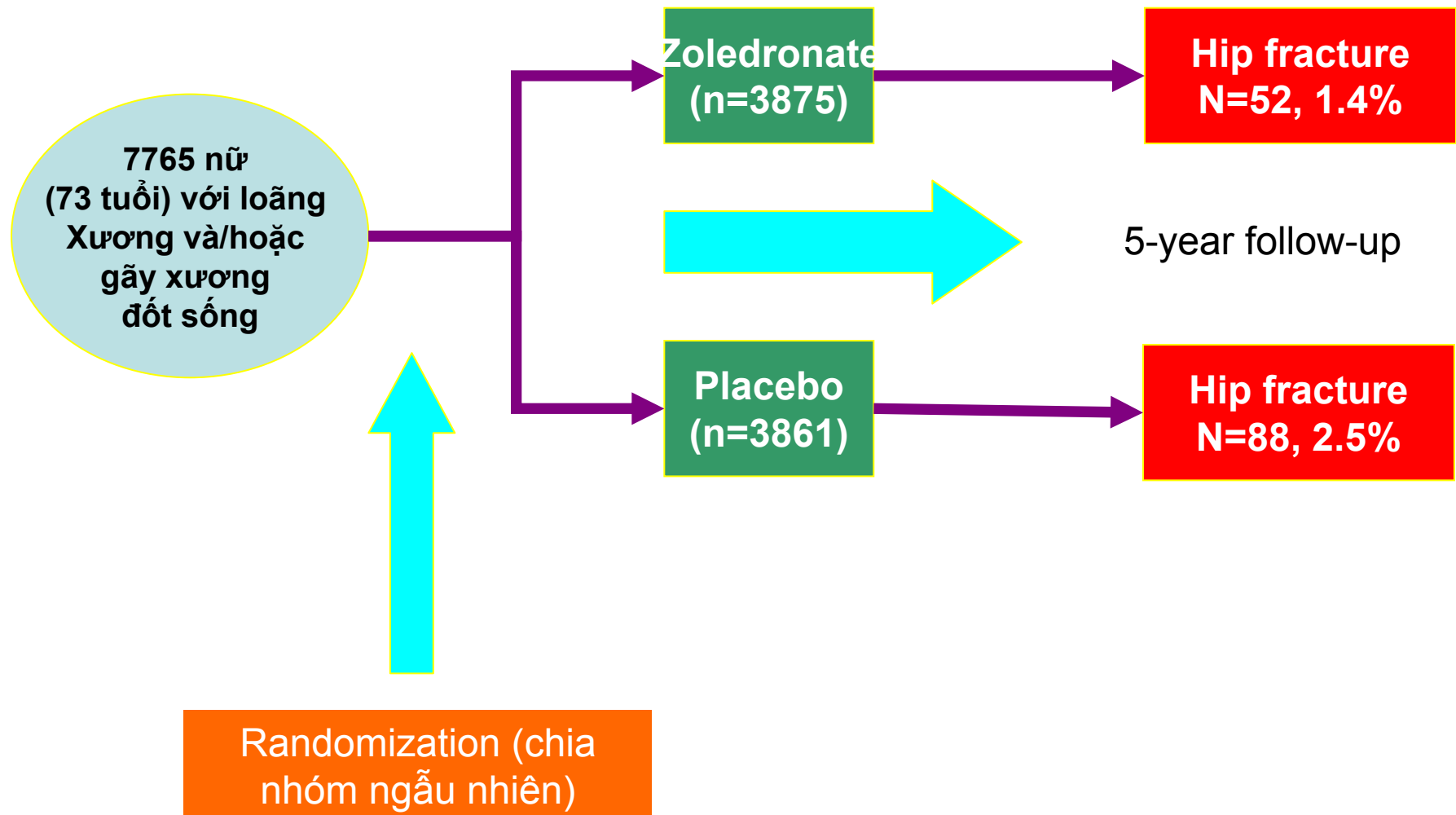
VOL. 356 NO. 18

Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

Dennis M. Black, Ph.D., Pierre D. Delmas, M.D., Ph.D., Richard Eastell, M.D., Ian R. Reid, M.D.,
Steven Boonen, M.D., Ph.D., Jane A. Cauley, Dr.P.H., Felicia Cosman, M.D., Péter Lakatos, M.D., Ph.D.,
Ping Chung Leung, M.D., Zulema Man, M.D., Carlos Mautalen, M.D., Peter Mesenbrink, Ph.D., Huilin Hu, Ph.D.,
John Caminis, M.D., Karen Tong, B.S., Theresa Rosario-Jansen, Ph.D., Joel Krasnow, M.D., Trisha F. Hue, M.P.H.,
Deborah Sellmeyer, M.D., Erik Fink Eriksen, M.D., D.M.Sc., and Steven R. Cummings, M.D.,
for the HORIZON Pivotal Fracture Trial*

N Engl J Med 2007;356:1809-22.

Nghiên cứu HORIZON



Nghiên cứu HORIZON

	Zoledronate	Placebo
Số bệnh nhân lúc ban đầu	3875	3861
Số bị gãy xương sau 3 năm	308 (8.4%)	456 (12.4%)
Gãy cổ xương đùi	52 (1.4%)	88 (2.5%)

Phân tích nguy cơ gãy cổ xương đùi (hip fracture)

$$RR \text{ (relative risk)} = 1.4 / 2.5 = 0.56$$

$$RRR \text{ (relative risk reduction)} = 1 - 0.56 = 0.44$$

$$ARR \text{ (absolute risk reduction)} = 0.014 - 0.025 = -0.011$$

$$NNT \text{ (number needed to treat)} = 1 / 0.011 = 90$$

Đo lường hiệu quả lâm sàng

Nghiên cứu
cắt ngang



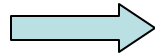
Odds ratio or
prevalence ratio

Nghiên cứu
bệnh chứng



Odds ratio

Nghiên cứu
theo thời gian
và RCT
(longitudinal,
prospective)

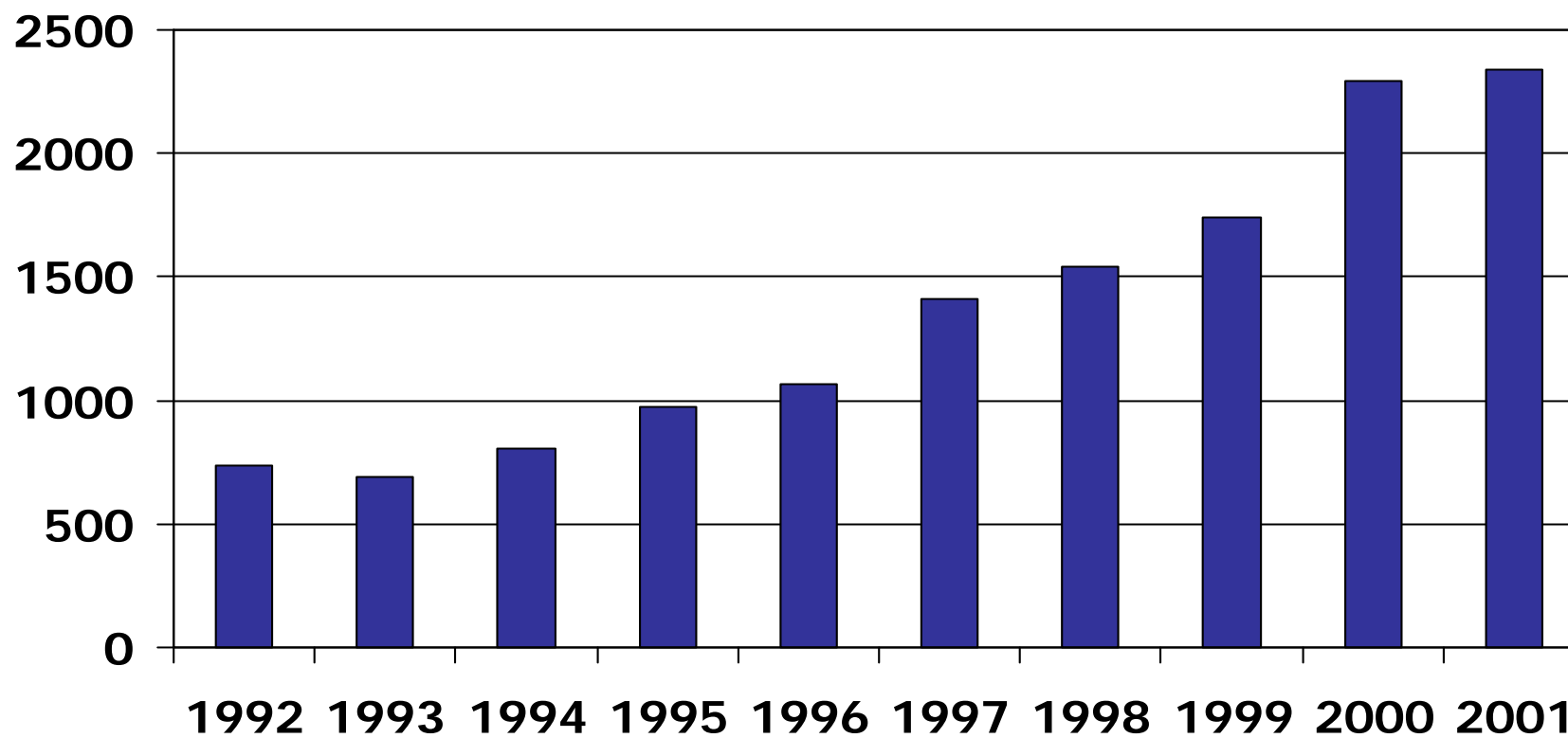


Relative risk
Hazard ratio
Odds ratio
ARR, RRR, NNT

Phân tích tổng hợp

- Nhiều nghiên cứu khác nhau có thể cho ra kết quả không nhất quán
- Nhu cầu tổng quan có hệ thống dữ liệu hiện hành (*systematically review* of all available evidence)
- Meta-analysis (phân tích tổng hợp): một phương pháp của *systematic review* (research synthesis)

Sự phổ biến của phân tích tổng hợp 1992-2001



Search: meta-analysis(MeSH) OR meta-analysis(tw)
OR systematic review(tw)

Tổng hợp bằng chứng (Karl Pearson)

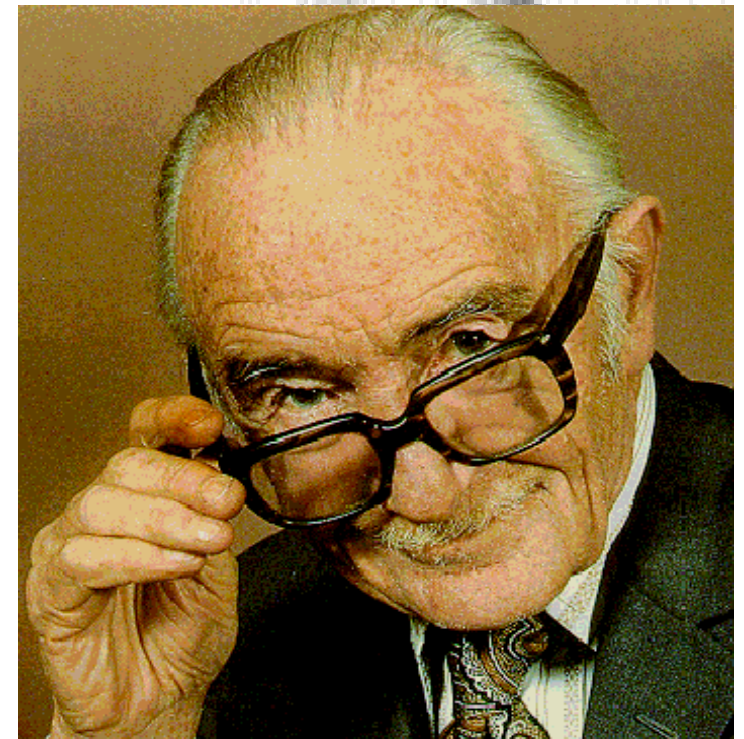
Karl Pearson có lẽ là nhà nghiên cứu y khoa đầu tiên dùng kỹ thuật tổng hợp số liệu từ nhiều nghiên cứu (1904): “*Many of the groups... are far too small to allow of any definite opinion being formed at all, having regard to the size of the probab error involved.*”



Tổng hợp bằng chứng (Archie Cochrane)

“Cochrane Collaboration” được ra đời lấy tên của **Archie Cochrane**, một nhà nghiên cứu người Anh

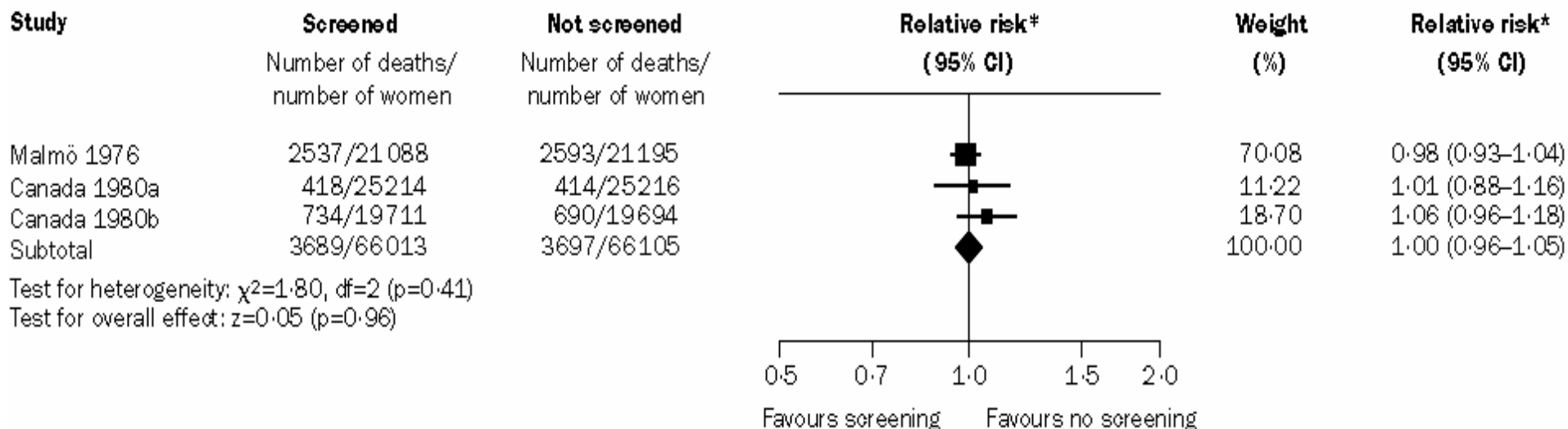
- Năm 1979 ông viết, *"It is surely a great criticism of our profession that we have not organised a critical summary, by specialty or subspecialty, adapted periodically, of all relevant randomized controlled trials"*



Mammography và ung thư vú

- Tầm soát ung thư vú bằng mammography là một phương pháp phổ biến
- Tầm soát ung thư vú bằng mammography có giảm tử vong?
- Gotzsche & Olsen [Nordic Cochrane Centre] thực hiện một phân tích tổng hợp vào năm 2000 và cập nhật hóa vào năm 2001.
- Họ ghi nhận dữ liệu từ 8 RCTs , với hơn 182,000 nữ

Mammography and breast cancer



All-cause mortality in medium-quality screening trials after 13 years

*Fixed-effects model.

***“screening for breast cancer with mammography is unjustified”
 and “any hope or claim that screening mammography with more
 modern technologies than applied in these trials will reduce
 mortality without causing too much harm will have to be tested in
 large, well-conducted randomised trials...”***

Bisphosphonates and hip fracture

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH

Volume 21, Number 1, 2006

Published online on September 6, 2005; doi: 10.1359/JBMR.050903

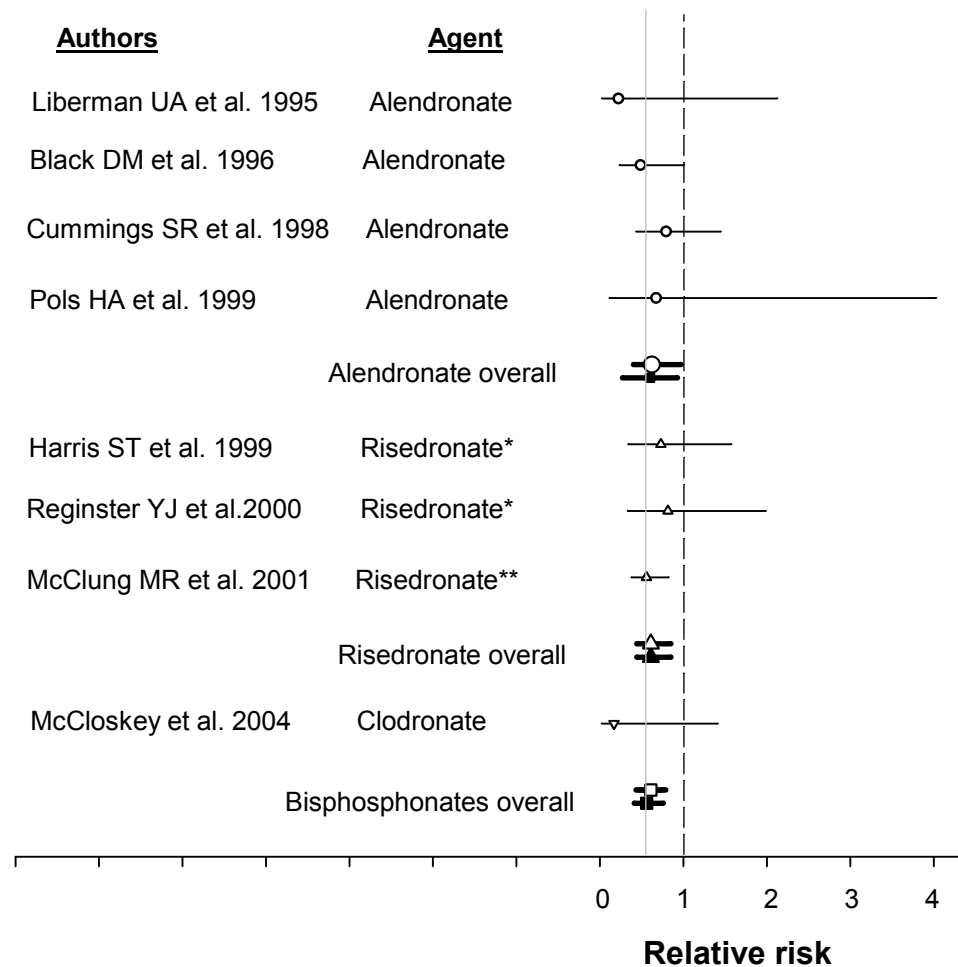
© 2006 American Society for Bone and Mineral Research

Review

Anti-Hip Fracture Efficacy of Bisphosphonates: A Bayesian Analysis of Clinical Trials

Nguyen D Nguyen, John A Eisman, and Tuan V Nguyen

Bisphosphonates and hip fracture



Ăn chay và mật độ xương (bone mineral density)

AJCN. First published ahead of print July 1, 2009 as doi: 10.3945/ajcn.2009.27521.

Effect of vegetarian diets on bone mineral density: a Bayesian meta-analysis¹⁻³

Lan T Ho-Pham, Nguyen D Nguyen, and Tuan V Nguyen

Ăn chay và mật độ xương

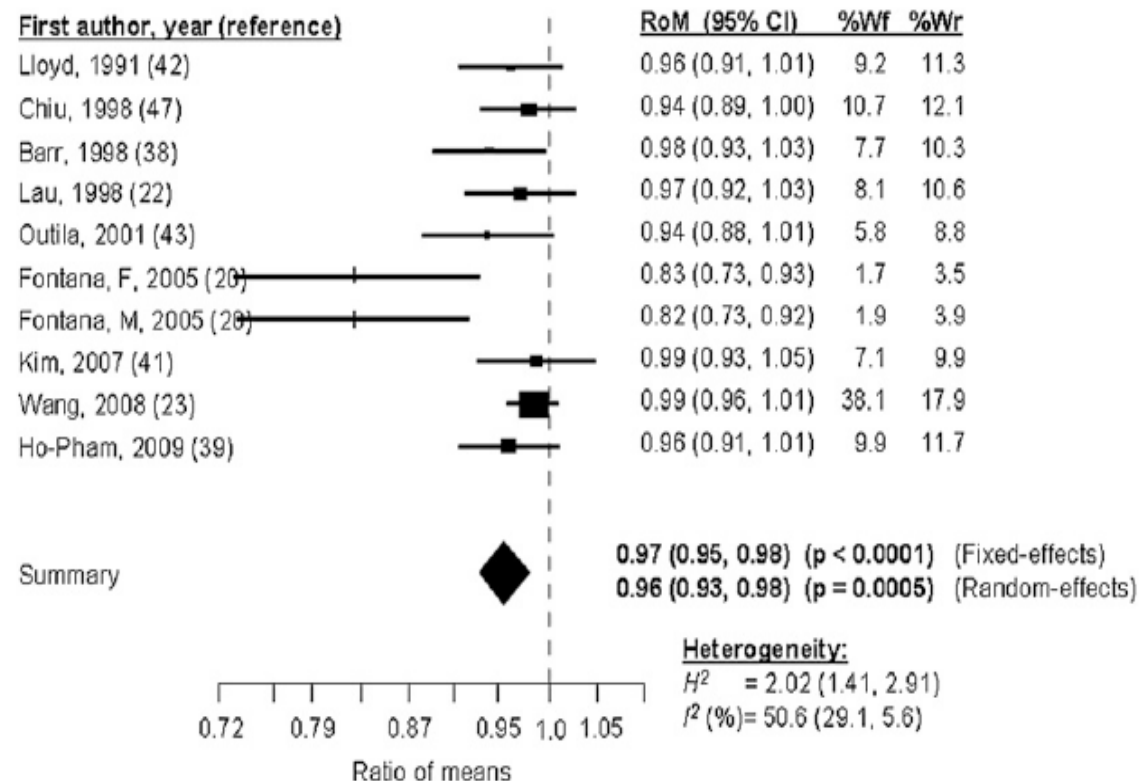
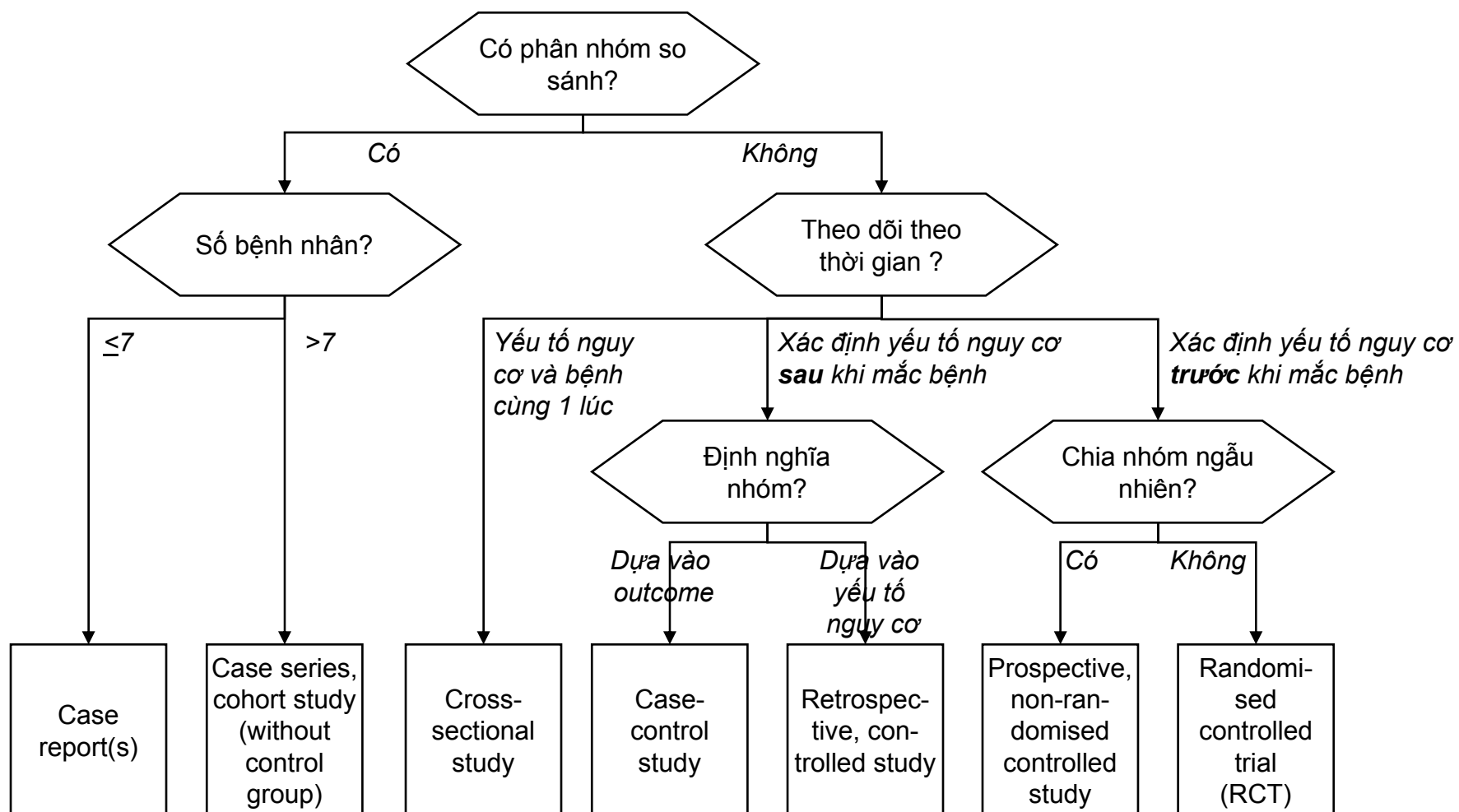


FIGURE 3. Ratio of the mean lumbar spine bone mineral density (LSBMD) in the vegetarian group to the mean LSBMD in the nonvegetarian group and 95% CIs. The symbol sizes are proportional to sample sizes. The overall effect size (♦) was derived from the random-effects model as described in Methods. A ratio of means (RoM) <1 indicates that the mean LSBMD was lower in the vegetarian group than in the omnivorous group. For example, the overall RoM of 0.96 (random-effects model) indicates that the mean LSBMD in the vegetarian group was 4% lower than that in the nonvegetarian group. Wf, weighted for fixed-effects; Wr, weighted for random-effects; F, female; M, male.

Phân biệt các mô hình nghiên cứu



Modified from: Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. Lancet 2002; 359: 57-61

Tóm lược

- Nghiên cứu mô tả và nghiên cứu phân tích
- Giá trị khoa học: personal opinions → basic research → case report → cross-sectional study → case-control → prospective cohort → RCT → meta-analysis
- Lúc nào cũng xem xét đến hạn chế!

THANK YOU