

Hội thảo Y học Thực chứng  
Bệnh viện Hùng Vương

# Đánh giá một nghiên cứu RCT

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

# Nội dung

- **Randomized controlled trial (RCT)**
- **Tại sao RCT?**
- **10 câu hỏi cần đặt ra**

# RCT là gì?

Một thử nghiệm mà trong đó đối tượng được phân nhóm một cách ngẫu nhiên, thường gọi là nhóm nghiên cứu (được điều trị/can thiệp) và nhóm chứng. Kết quả được thẩm định bằng cách so sánh tỉ lệ phát sinh giữa 2 nhóm, và chỉ tiêu lâm sàng thường là tử vong, hồi phục bệnh, hay các outcome khác trong nghiên cứu.

An experiment in which subjects are randomly allocated into groups, usually called study and control groups, to receive or not to receive an experimental preventive or therapeutic procedure, maneuver, or intervention. The results are assessed by *rigorous* comparison of rates of disease, death, recovery, or other appropriate outcome in the study and control groups, respectively.

# Một định nghĩa khác về RCT

- “An prospective experiment on humans for the purpose of evaluating one or more potentially beneficial interventions where the investigator has control of some features of the trial.”
- **Chú ý:**
  - *Prospective* chứ không phải retrospective
  - Intervention/Equipment
  - Control group
  - Trên người, không phải động vật

# Austin Bradford Hill

**“Mục tiêu của một thử nghiệm lâm sàng rất đơn giản: đảm bảo sự so sánh phải chính xác, hàm chứa nhiều thông tin và càng thuyết phục càng tốt”**

**“The aim of a controlled trial is very simple: it is to ensure that the comparisons that we make are as precise, as informative and as convincing as possible”**

# Can thiệp vs chứng

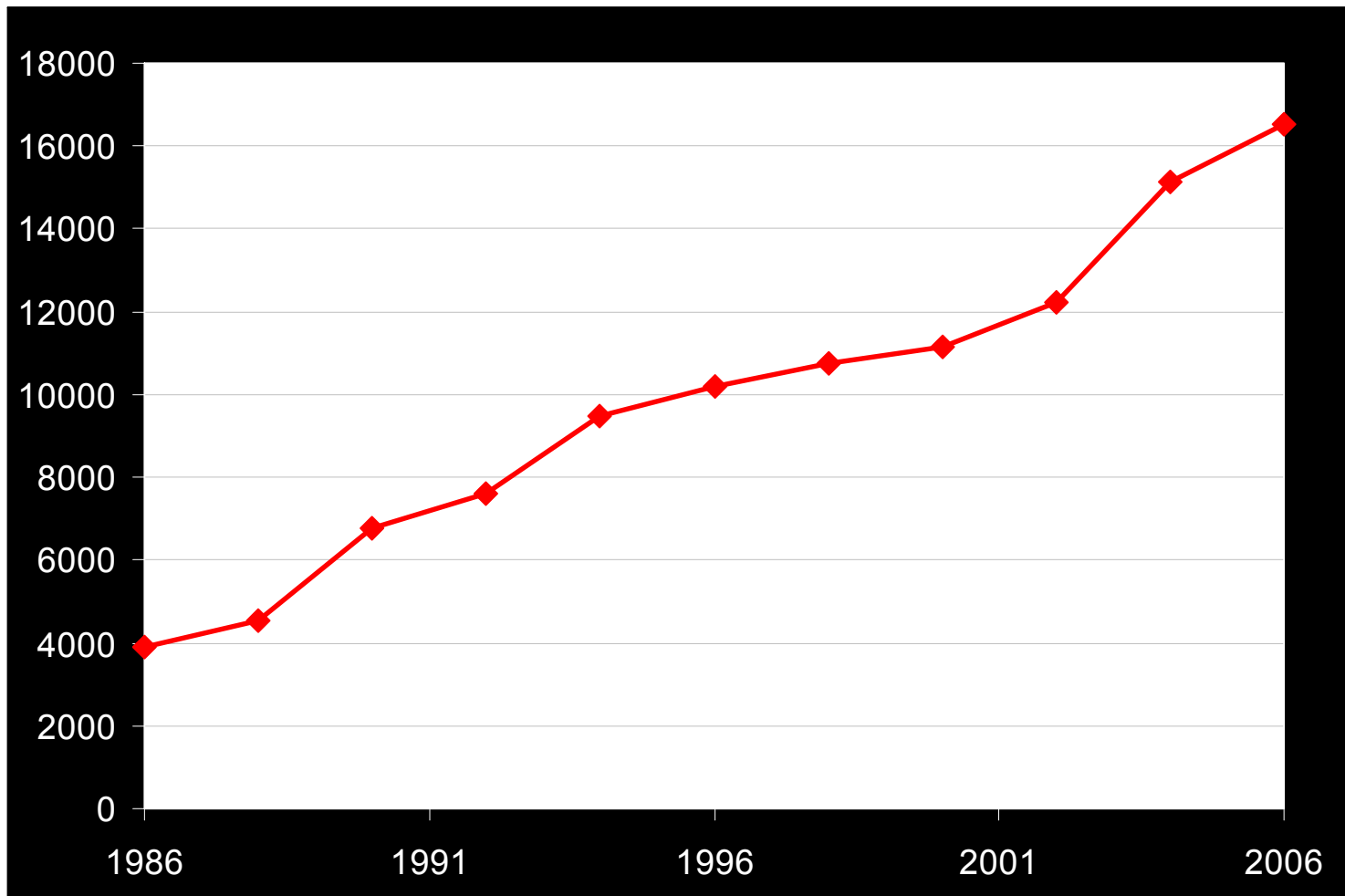
## Can thiệp có thể là

- Phòng bệnh (Preventive)
- Chẩn đoán (Diagnosis)
- Sinh học (Biologic)
- Thuốc (Drug)
- Phương tiện phẫu thuật (Device)
- Phẫu thuật

## Chứng

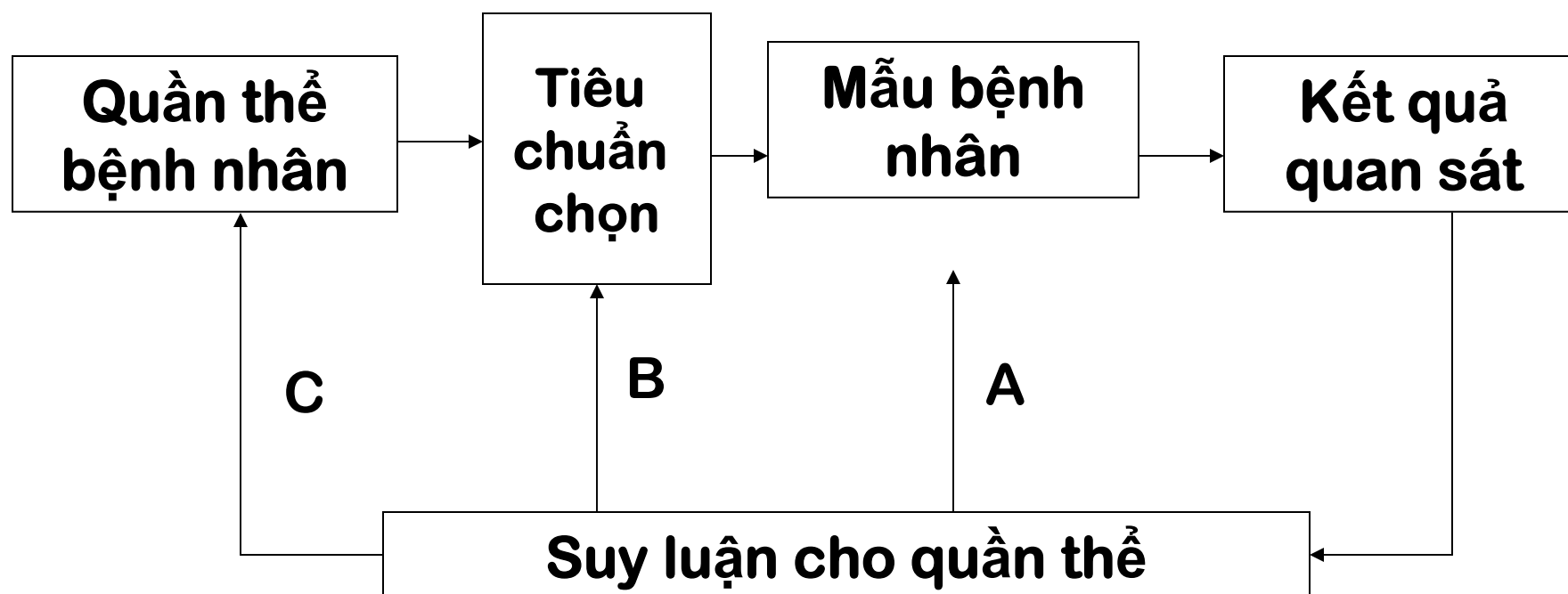
- Không can thiệp
- Placebo
- Thuốc hiện hành
- Phương pháp hiện hành

# Số RCT trong thời gian 20 năm qua



\* Based on Medline search restricted to “Randomized clinical trials”

# Logic của RCT





# Single và double blinded RCT

- **Single Blind:** Đối tượng tham gia hay bệnh nhân không biết mình trong nhóm nào (bác sĩ biết)
- **Double Blind:** Cả bệnh nhân và bác sĩ đều không biết bệnh nhân nằm trong nhóm điều trị hay nhóm chứng

# Placebo Control Clinical Trial

- **Placebo**: Một chất không có ảnh hưởng sinh học đến bệnh nhưng được bào chế giống như hình dạng của thuốc thật
- Sử dụng như là một nhóm chứng cho so sánh khách quan
- Mô hình nghiên cứu có thể là
  - 1) điều trị và placebo, hoặc
  - 2) Phương pháp chuẩn so với phương pháp thử nghiệm

# Phân loại giai tầng RCT

- **Phase I**
  - Thuốc mới dùng để thử nghiệm trên người lần đầu. Mục tiêu là tìm hiểu liều lượng có thể chấp nhận được
- **Phase II**
  - Thuốc được thử nghiệm trên người để xác định xem có lợi ích gì không. Liều lượng có thể không tối ưu.
- **Phase III**
  - Thử nghiệm chính mang tính so sánh. So sánh thuốc mới với nhóm chứng hay thuốc cũ để đánh giá mức độ hiệu quả và an toàn

# Tại sao cần RCT ?

- Là phương pháp hữu hiệu nhất và khoa học nhất để đánh giá hiệu quả của một thuật can thiệp
  - Các mô hình nghiên cứu khác có thể có biases
  - Chúng ta không thể xác định hiệu quả dựa vào những nghiên cứu quan sát vì có quá nhiều bias và confounder

# Nghiên cứu quan sát

- **Vấn đề chính - Correlation vs. Causation (tương quan và nhân quả)**
- **Ví dụ dương tính giả (false positives)**
  - Tăng cholesterol diet và ung thư ruột
  - Hút thuốc lá và ung thư vú
  - Cắt ống tinh và ung thư tiền liệt tuyến
  - Thịt đỏ và ung thư ruột kết
  - Thịt đỏ và ung thư vú
  - Uống nước thường xuyên và ung thư bàng đái
  - Không dùng olive oil và ung thư vú

# Tại sao cần RCT?

- **Xác định tỉ lệ phát sinh và “ảnh hưởng phụ” cùng những biến chứng**

- Ví dụ: Dự án Coronary Drug

- Loạn nhịp tim -- Cardiac Arrhythmias**

- Clofibrate            33.3%

- Niacin 32.7%                            p>.05

- Placebo                38.2%

- Ói mùa**

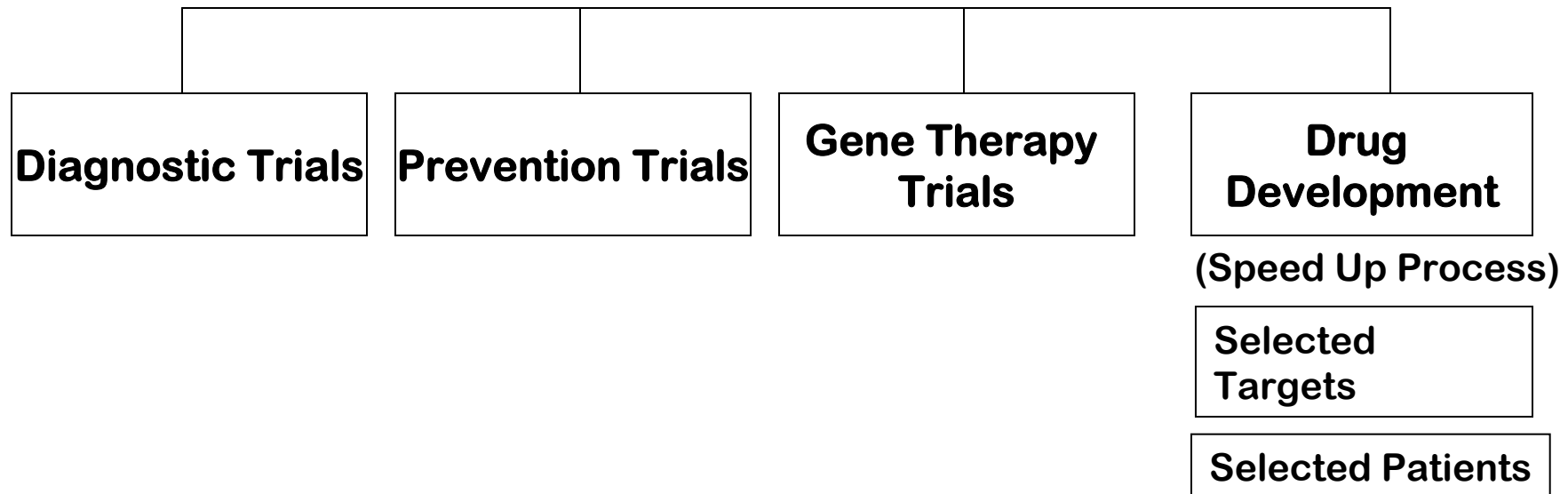
- Clofibrate            7.6%

- Placebo                6.2%

# Tại sao cần RCT?

- Để đánh giá một tiềm năng mới

## Genomics



# 10 câu hỏi để đánh giá một RCT

1. Câu hỏi nghiên cứu có cụ thể ?
2. Có thật sự là một RCT và thiết kế thích hợp?
3. Tình nguyện viên tham gia nghiên cứu được phân nhóm một cách ngẫu nhiên?
4. Đối tượng tham gia, nhân viên, và điều dưỡng viên có thật sự “blind”?
5. Dữ liệu của tất cả đối tượng tham gia nghiên cứu được sử dụng trong phân tích?



# 10 câu hỏi để đánh giá một RCT

6. Tất cả đối tượng đều được theo dõi và thu thập dữ liệu đầy đủ, qui trình thu thập giống nhau?
7. Nghiên cứu có đủ cỡ mẫu để giảm khả năng cho ra kết quả ngẫu nhiên?
8. Kết quả chính được trình bày như thế nào?
9. Kết quả có chính xác?
10. Tất cả “outcomes” được phân tích và có thể áp dụng vào quần thể bệnh nhân của bạn?

# 1. Câu hỏi nghiên cứu

- Phát biểu câu hỏi nghiên cứu mà ngay cả người ngoài cuộc cũng hiểu được
- “ *We investigated whether intensive therapy to target normal glycated hemoglobin levels would reduce cardiovascular events in patients with type 2 diabetes who had either established cardiovascular disease or additional cardiovascular risk factors.*”

# 1. Câu hỏi nghiên cứu

Chúng ta có thể định nghĩa:

**Quần thể mà họ nghiên cứu?**

**Thuật can thiệp?**

**Nhóm so sánh?**

**Outcomes (chỉ tiêu lâm sàng)?**

## 2. Có phải là một RCT?

- ***Randomization***: Phân chia bệnh nhân một cách hoàn toàn ngẫu nhiên
- Để đảm bảo không có sự khác biệt nào về yếu tố nguy cơ (có thể có ảnh hưởng đến outcome) giữa 2 nhóm.
- Cung cấp cơ sở khoa học để phân tích thống kê
- Đảm bảo tất cả những khác biệt về outcome giữa 2 nhóm là do can thiệp chứ không do yếu tố khác

Search PubMed for  Go Clear

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display AbstractPlus Show 20 Sort By Send to

All: 1 Review: 0

1: [Rev Esp Enferm Dig.](#) 1998 Nov;90(11):788-93.

**Surgical treatment of the acute cholecystitis in the laparoscopic age. A comparative study: laparoscopy against laparotomy.**

[Article in English, Spanish]

[Carbajo Caballero MA](#), [Martín del Olmo JC](#), [Blanco Alvarez JI](#), [Cuesta de la Llave C](#), [Atienza Sánchez R](#), [Inglada Galiana L](#), [Vaquero Puerta C](#).

Department of Surgery, Medina del Campo Hospital, Valladolid, Spain.

OBJECTIVE: The aim of this study was to assess the complications and results of the laparoscopic opposite to open treatment of the acute cholecystitis. METHODS: A retrospective randomized study with two groups of 30 patients each one. The parameters tested were age, sex, risk factors, surgical time, hospital stay, cholecystitis type, and early or late complications. RESULTS: In the two groups there were no significant differences in age, sex, risk factors, type of cholecystitis and surgical time. The average of hospital stay was significantly longer for open cholecystectomy (9.5) than for laparoscopic technique (2.30) ( $p < 0.001$ ). The complication rate was higher (7.30%) in open cholecystectomy. CONCLUSIONS: The laparoscopic cholecystectomy should be the standard procedure for the treatment of the acute cholecystitis.

PMID: 9866411 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**Impossible!**

## 3. Blindness/Placebo

- **Single blinded:** đối tượng nghiên cứu không biết mình trong nhóm nào
- **Double blinded:** cả hai bệnh nhân và bác sĩ không biết mình trong nhóm nào
- **Cần Placebo** nếu nhóm chứng không nhận điều trị
- **Tránh chủ quan** khi đánh giá
- **Rất căn bản** trong nghiên cứu để cho bệnh nhân tự đánh giá

# Blinding và placebos trong phẫu thuật

## Blinding:

- Không hẳn phải dùng placebo.
- Nhưng có thể dùng placebo trong vài tình huống.
- Blinding ai?
  - Bệnh nhân
  - Bác sĩ phẫu thuật
  - Người đánh giá outcome
  - Chuyên gia thống kê

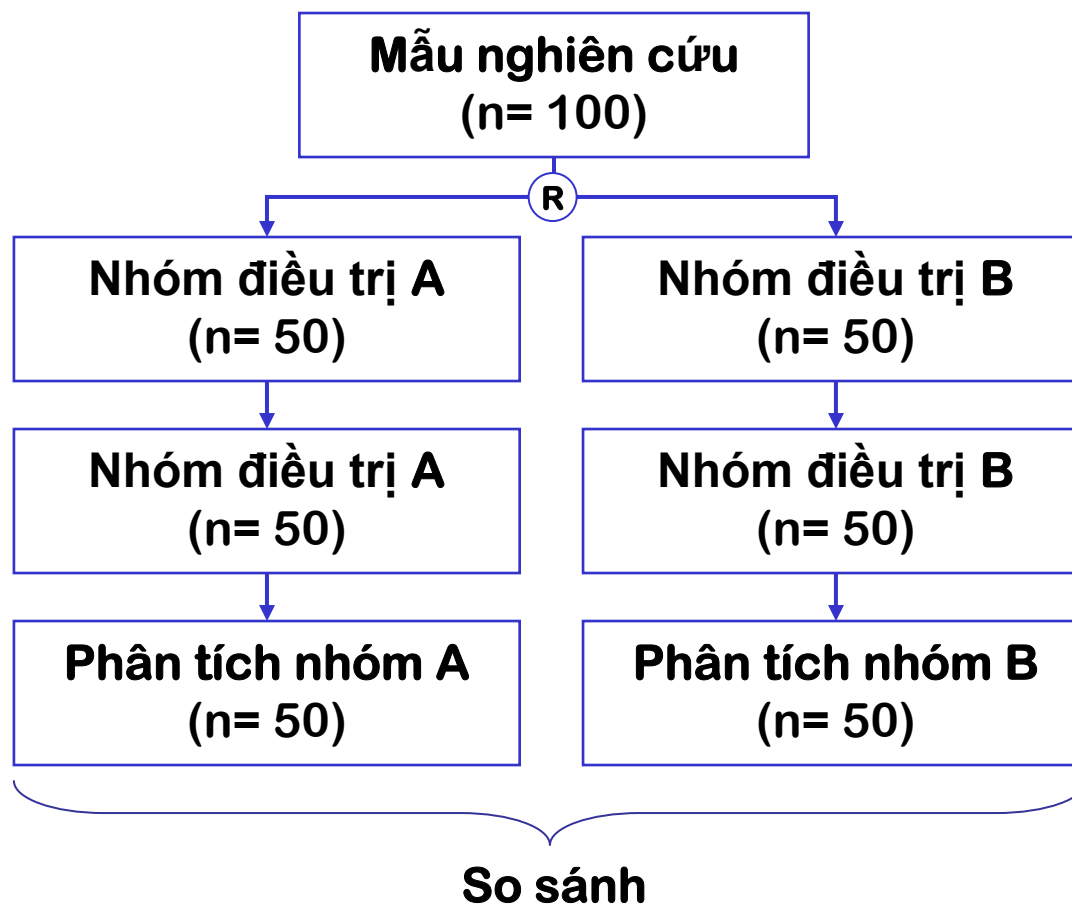
## Placebo:

- Thường (nhưng không phải luôn luôn) đảm bảo blinding
- Dễ trong nghiên cứu thuốc, nhưng khó trong nghiên cứu devices, nhất là các thuật xâm phạm
- Placebo ở đây có nghĩa là "sham surgery" khi thử nghiệm phẫu thuật mới

Deveraux PJ et al., Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials. *JAMA* 2001;285:2000-2003

# 4. Tất cả đối tượng được xem xét?

## Một RCT lí tưởng





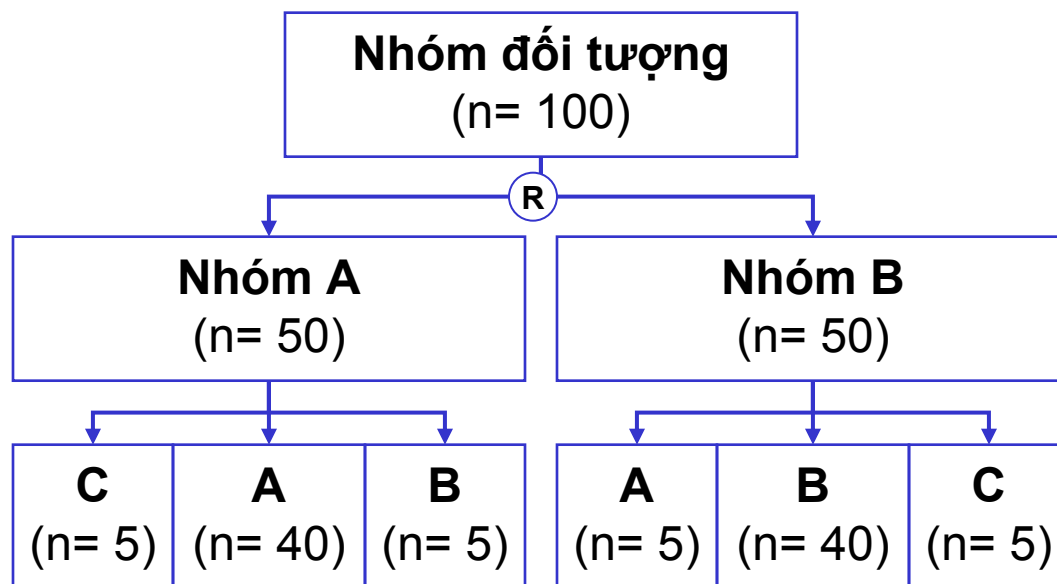
# Nguyên lí “Intention to treat” hay ITT

- Nguyên lí:
  - Một khi bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên, số liệu của bệnh nhân đó phải được phân tích ngay cả sau khi bệnh nhân bỏ cuộc nửa chừng

**Ngoài trừ: Nếu bệnh nhân trong nhóm “BLIND reassessment” không hội đủ tiêu chuẩn trước khi phân nhóm ngẫu nhiên**

# Tất cả đối tượng được xem xét?

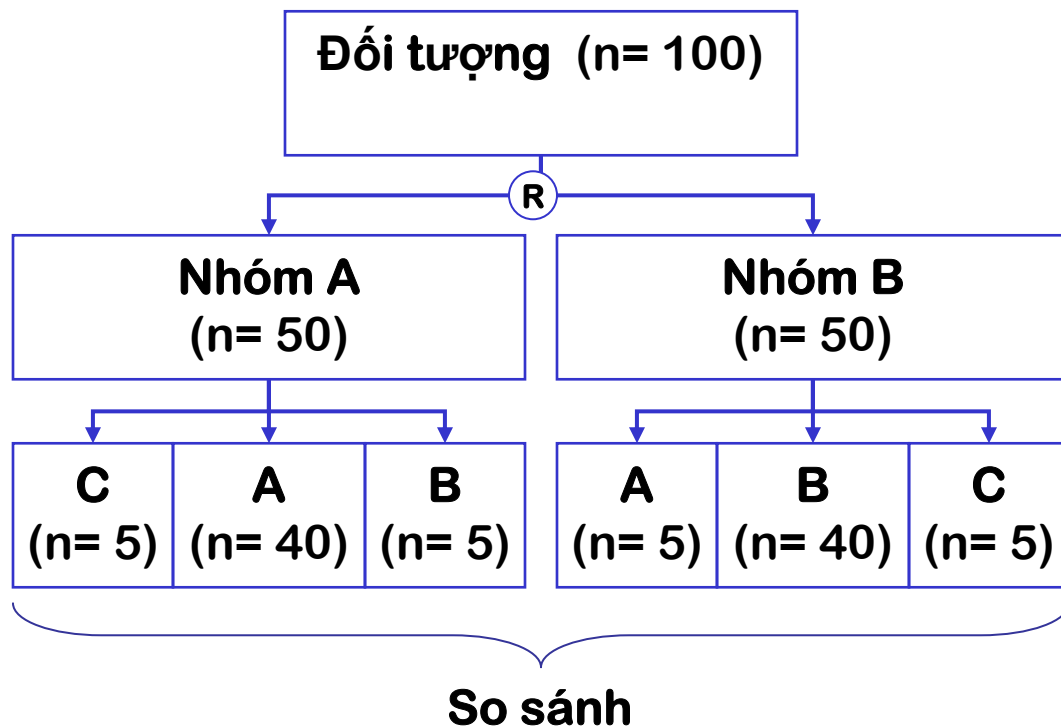
## Một RCT thực tế



- Hủy bỏ chương trình điều trị
- Thay đổi chương trình điều trị
- Bỏ cuộc
- Vi phạm protocol
- Nhầm lẫn nhận bệnh nhân lúc đầu

Ruiz-Canela M et al. Intention to treat analysis is related to methodological quality.  
BMJ 2000; 320: 1007-1008

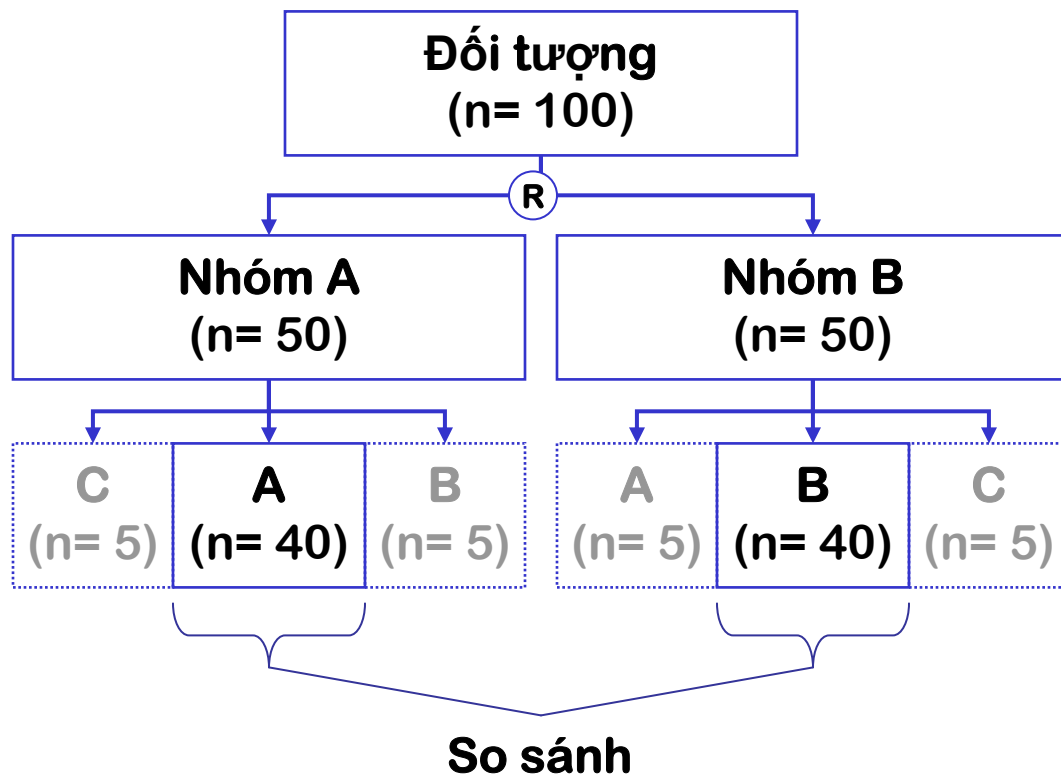
# Phân tích ITT



- Phân tích chuẩn
- Tôn trọng tính tương đồng giữa 2 nhóm
- Cố gắng mô phỏng thực tế
- Power thấp

Sackett DL, Gent M. Controversy in counting and attributing events in clinical trials. N Engl J Med 1979; 301: 1410-1412

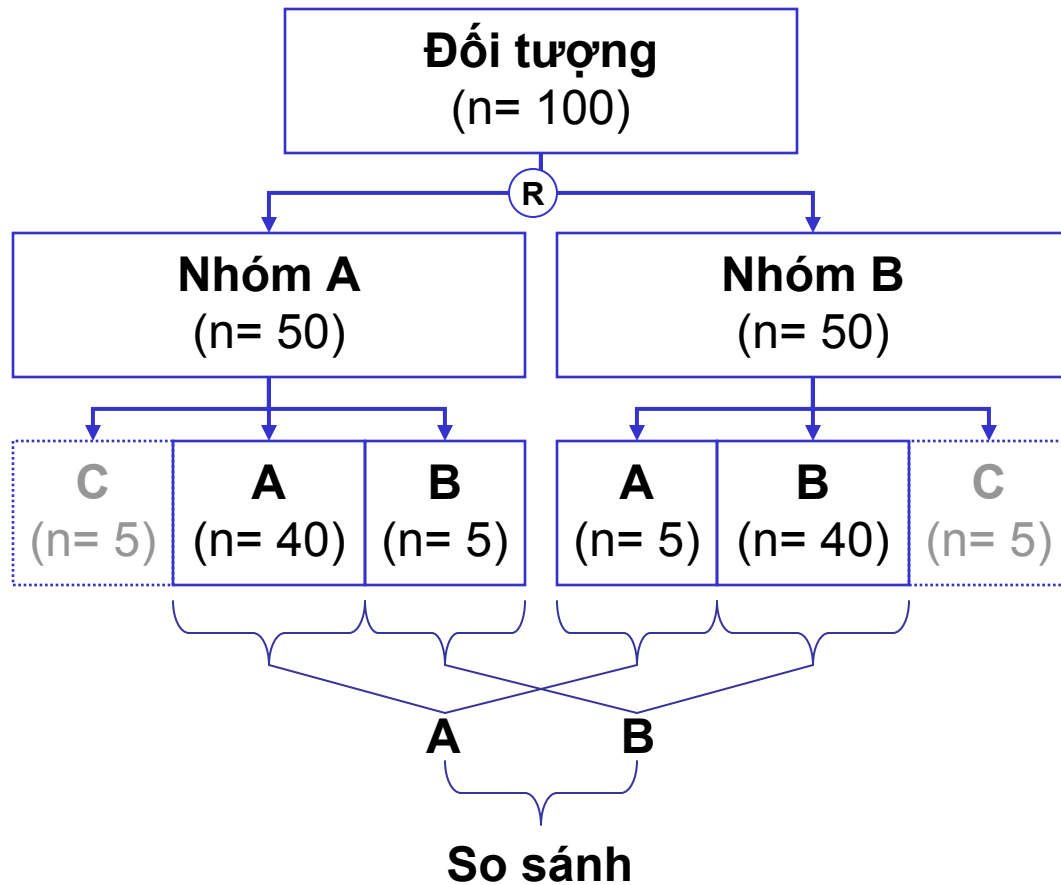
# Phân tích “Per protocol”



- Đánh giá hiệu quả điều trị trong môi trường lí tưởng
- Liên quan đến dược tính
- Thường cho ra kết quả cao hơn thực tế

Fergusson D et al.: Post-randomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis. BMJ 2002; 325: 652-654

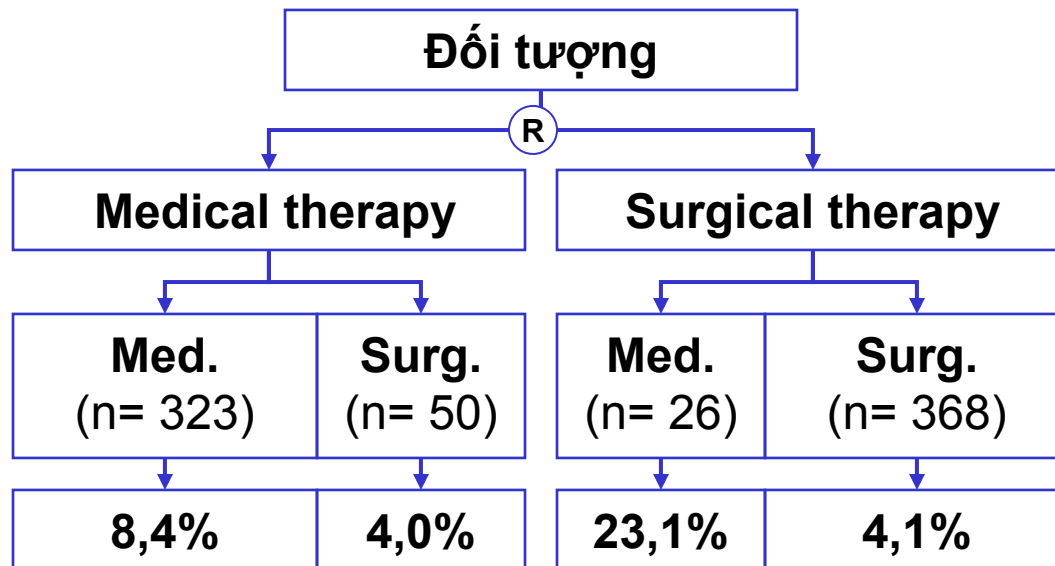
# Phân tích theo nhóm điều trị



- Thường chuyển những "complication" vào nhóm chứng
- Kết quả thường sai lạc (misleading)

Lee YJ et al., Analysis of clinical trials by treatment actually received: Is it really an option? Stat Med 1991; 10: 1595-1605

# Ví dụ: Coronary artery bypass surgery



## Phân tích tỉ lệ tử vong

Per-protocol: 8.4% vs. 4.1% ⇒

Intention-to-treat: 7.8% vs. 5.3% ⇒

Analysis as treated: 9.5% vs. 4.1% ⇒

## Khác biệt và KTC 95%

**-4.3%** (-0.7 to -8.2)

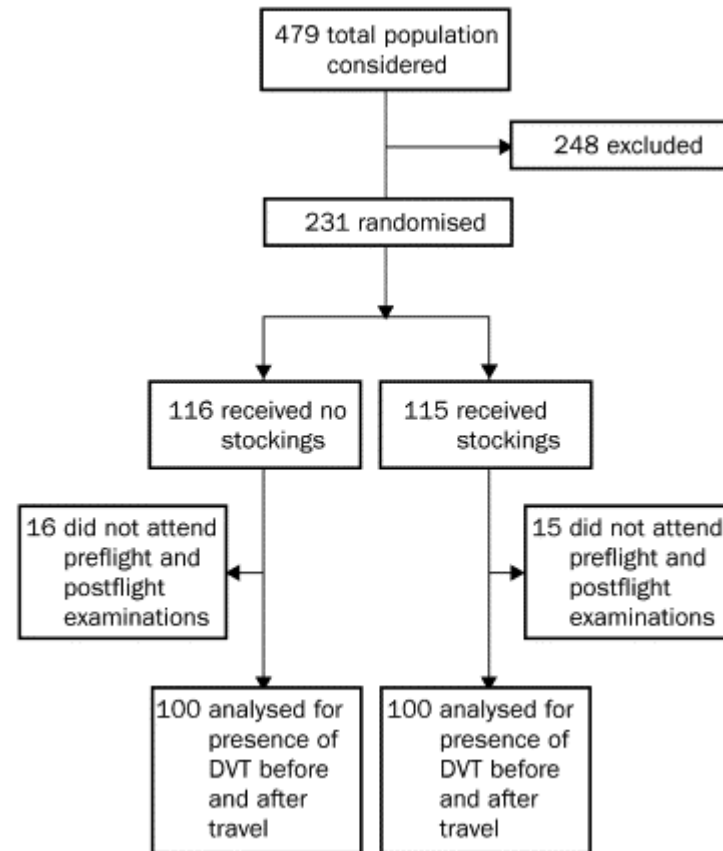
**-2.4%** (+1.0 to -6.1)

**-5.4%** (-1.9 to -9.3)

Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? BMJ 1999; 319: 670-674

# Theo dõi và thu thập dữ liệu

- Phân tích 200 trong số 231 (87%)
- 27 không có khả năng theo dõi tái khám ultrasound
- 2 loại ra khỏi phân tích vì được nâng cấp “business class”
- 2 loại bỏ khỏi phân tích vì họ dùng anticoagulants



Scurr et al, Lancet 2001; 357:1485-89

# Loss to follow-up: bao nhiêu là “nhiều”?

- **Qui ước “5-và-20”**
  - 5% có lẽ dẫn đến chút ít bias
  - >20% đe dọa đến tính hợp lí một cách nghiêm trọng
- **Tùy thuộc vào tỉ lệ của outcome**
  - Tỉ lệ “Loss to follow-up” không nên cao hơn tỉ lệ outcome



## 5. Cỡ mẫu đầy đủ?

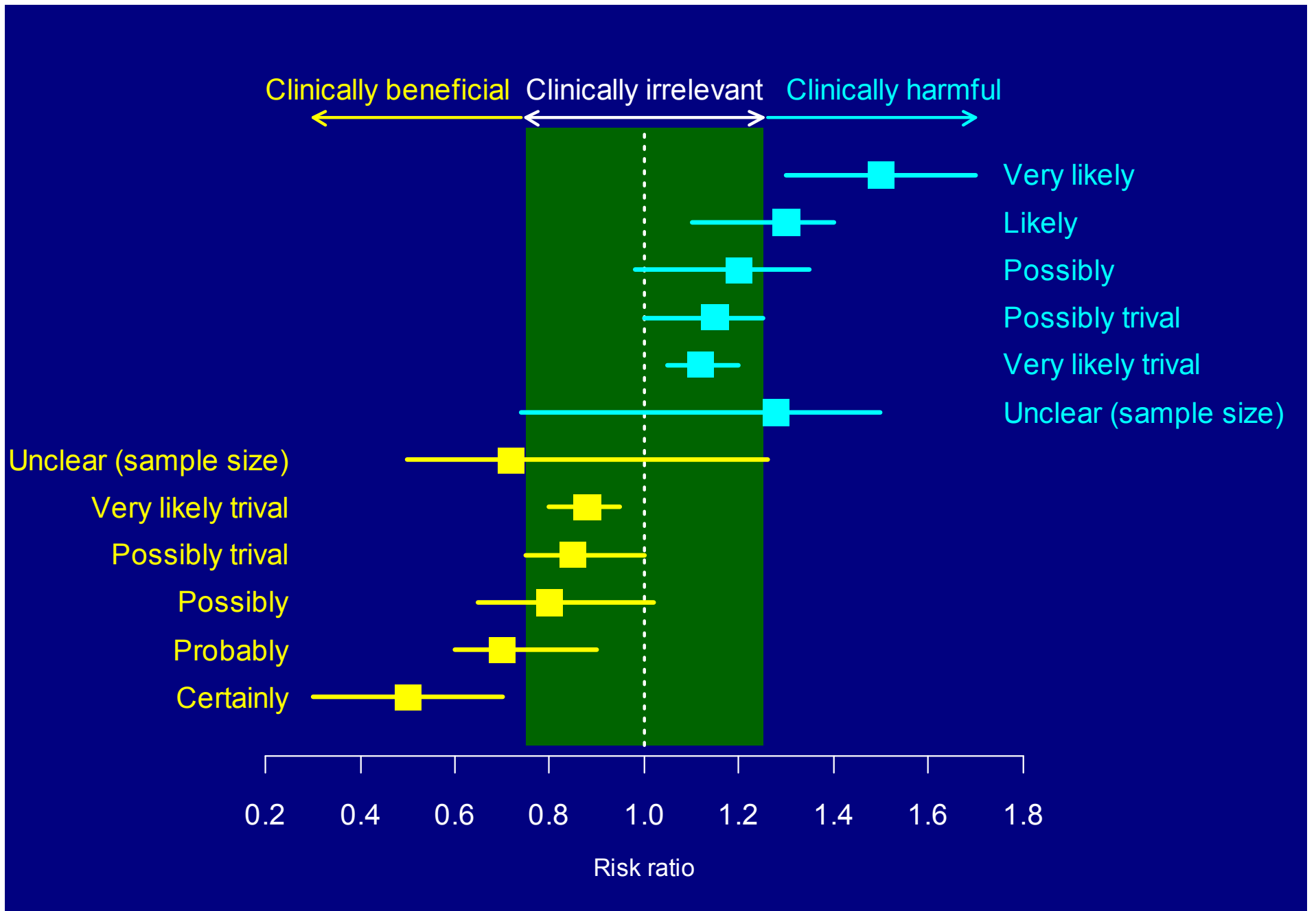
- **Power:** khả năng mà nghiên cứu có thể phát hiện ảnh hưởng (hay khác biệt) -- nếu sự khác biệt hiện hữu trong thực tế
- **Cỡ mẫu**
  - Quá nhỏ: khó có khả năng phát hiện khác biệt
  - Quá lớn: có thể phát hiện khác biệt nhưng *độ khác biệt* rất nhỏ, không có ý nghĩa lâm sàng

## 6. Kết quả chính

- Các đặc tính lúc ban đầu (trước khi can thiệp) giống nhau giữa 2 nhóm?
- Mức độ ảnh hưởng : Có ý nghĩa lâm sàng?
- Chỉ số đo lường ảnh hưởng
  - Chỉ số tương đối (Relative measures):  
Relative risk, odds ratio, risk ratio, hazards ratio
  - Chỉ số tuyệt đối (Absolute measures):  
Absolute difference, NNT (number needed to treat)

# Khoảng tin cậy (Kết quả chính xác như thế nào)

- Xác định giá trị có ý nghĩa lâm sàng (*clinical relevance*)
- Đọc kết quả nghiên cứu
- So sánh với giá trị lâm sàng



ORIGINAL ARTICLE

# Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus

The ACCORD Study Group\*

ABSTRACT

**Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline.\***

Characteristic	Overall (N = 4733)	Intensive Therapy (N = 2362)	Standard Therapy (N = 2371)	P Value
Age — yr	62.2±6.9	62.2±6.8	62.2±6.9	0.82
Female sex — no. (%)	2258 (47.7)	1128 (47.8)	1130 (47.7)	0.95
Race or ethnic group — no. (%) <sup>†</sup>				
Non-Hispanic white	2864 (60.5)	1455 (61.6)	1409 (59.4)	0.13
Black	1142 (24.1)	561 (23.8)	581 (24.5)	0.56
Hispanic	330 (7.0)	159 (6.7)	171 (7.2)	0.53
Education — no./total no. (%)				0.18
Less than high school	771/4729 (16.3)	404/2359 (17.1)	367/2370 (15.5)	
High-school graduate or GED	1271/4729 (26.9)	606/2359 (25.7)	665/2370 (28.1)	
Some college	1530/4729 (32.4)	776/2359 (32.9)	754/2370 (31.8)	
College degree or higher	1157/4729 (24.5)	573/2359 (24.3)	584/2370 (24.6)	
Previous cardiovascular event — no. (%)	1593 (33.7)	804 (34.0)	789 (33.3)	0.58
Previous heart failure — no./total no. (%)	203/4683 (4.3)	109/2338 (4.7)	94/2345 (4.0)	0.28
Cigarette-smoking status — no./total no. (%)				0.94
Current	626/4728 (13.2)	314/2358 (13.3)	312/2370 (13.2)	
Former	1981/4728 (41.9)	992/2358 (42.1)	989/2370 (41.7)	
Never	2121/4728 (44.9)	1052/2358 (44.6)	1069/2370 (45.1)	
Weight — kg	92.0±18.6	92.1±19.4	91.8±17.7	0.57
Body-mass index	32.1±5.6	32.2±5.7	32.1±5.4	0.58
Blood pressure — mm Hg <sup>‡</sup>				
All participants				
Systolic	139.2±15.8	139.0±16.1	139.4±15.5	0.47
Diastolic	76.0±10.4	75.9±10.6	76.0±10.2	0.87

# Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus: Main results

**Table 3.** Primary and Secondary Outcomes.

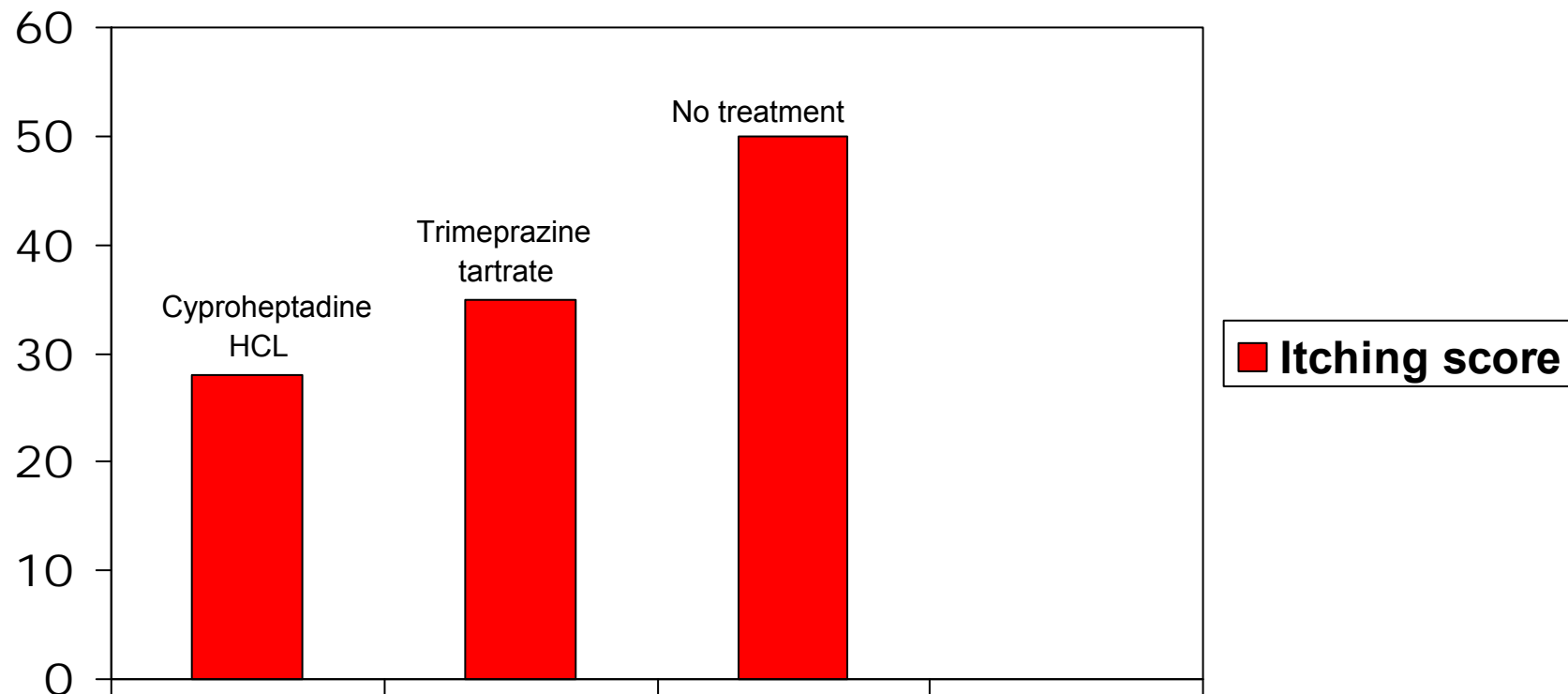
Outcome	Intensive Therapy (N=2363)		Standard Therapy (N=2371)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of events	%/yr	no. of events	%/yr		
Primary outcome*	208	1.87	237	2.09	0.88 (0.73–1.06)	0.20
Prespecified secondary outcomes						
Nonfatal myocardial infarction	126	1.13	146	1.28	0.87 (0.68–1.10)	0.25
Stroke						
Any	36	0.32	62	0.53	0.59 (0.39–0.89)	0.01
Nonfatal	34	0.30	55	0.47	0.63 (0.41–0.96)	0.03
Death						
From any cause	150	1.28	144	1.19	1.07 (0.85–1.35)	0.55
From cardiovascular cause	60	0.52	58	0.49	1.06 (0.74–1.52)	0.74
Primary outcome plus revascularization or nonfatal heart failure	521	5.10	551	5.31	0.95 (0.84–1.07)	0.40
Major coronary disease event†	253	2.31	270	2.41	0.94 (0.79–1.12)	0.50
Fatal or nonfatal heart failure	83	0.73	90	0.78	0.94 (0.70–1.26)	0.67

\* The primary outcome was a composite of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or death from cardiovascular causes.

† Major coronary disease events, as defined in the protocol, included fatal coronary events, nonfatal myocardial infarction, and unstable angina.

# 7. Ảnh hưởng Placebo

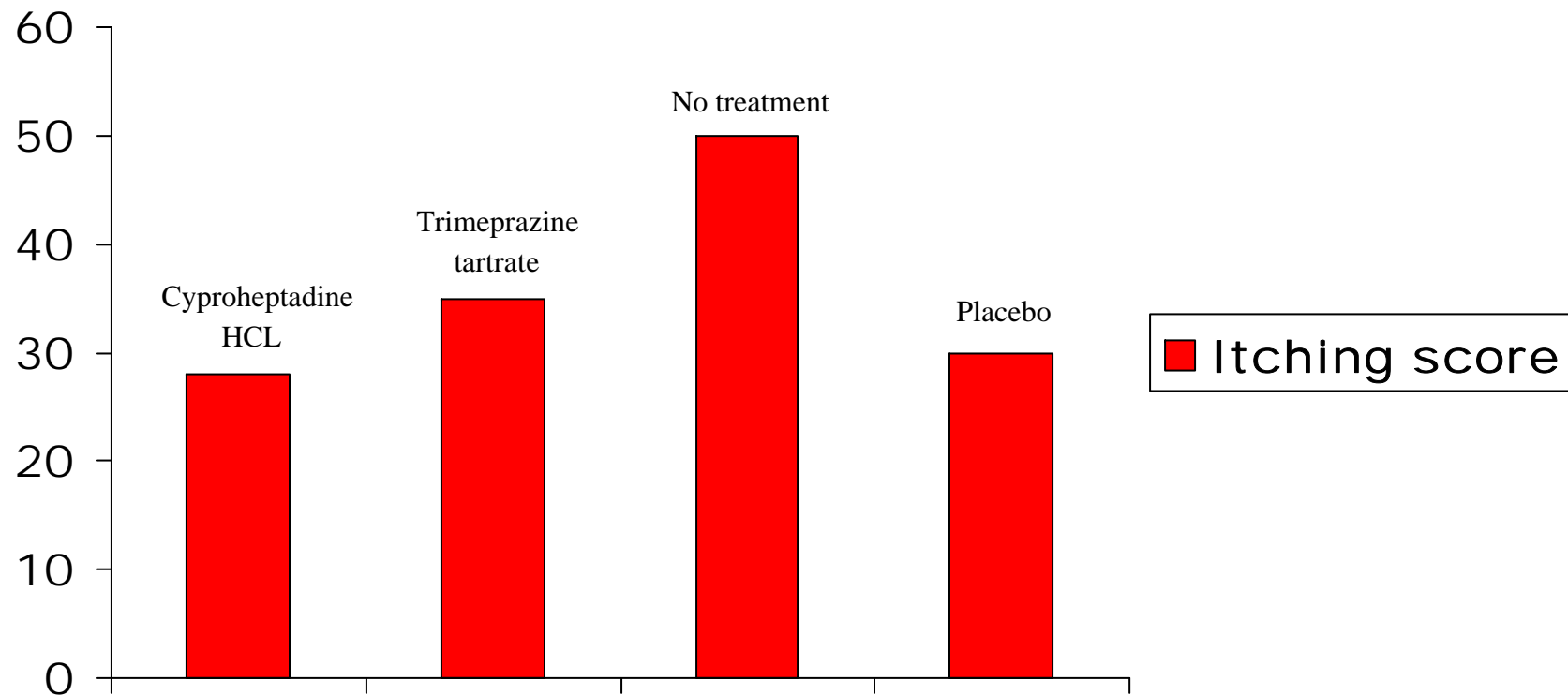
## RCT ở bệnh nhân ngứa kinh niên





# Ảnh hưởng Placebo

## RCT ở bệnh nhân ngứa kinh niên



# 8. Kết quả do yếu tố ngẫu nhiên?

Hai phương pháp để trả lời:

- **Trị số P (P-value)** (kiểm định giả thuyết -- Hypothesis Testing)
  - Dùng phương pháp thống kê để đánh giá một giả thuyết vô hiệu ('null' hypothesis)
  - Trị số  $P < 0.05$ , kết quả có ý nghĩa thống kê (**statistically significant**)
- **Khoảng tin cậy** (Ước tính -- Estimation)
  - Ước tính các giá trị khả dĩ của mức độ ảnh hưởng

## 9. Ảnh hưởng nhân quả?

- Tất cả các đặc điểm trước khi can thiệp đều tương đương nhau giữa 2 nhóm
  - Quá trình phân nhóm ngẫu nhiên có hiệu quả
  - Tỷ lệ “loss to follow up” tương đương giữa 2 nhóm
  - Không có ảnh hưởng của yếu tố ngẫu nhiên
- => Rất có thể do ảnh hưởng của can thiệp**

# 10. Khả năng áp dụng

- Lợi ích > tác hại
- Tốt hơn điều trị hiện hành?
- Áp dụng được cho bệnh nhân?

# Outcomes có ý nghĩa với bệnh nhân?

## Outcome "truyền thống"

- Tử vong
- Morbidity
- Sinh lí (Physiology)
- Radiography
- Laboratory
- Administrative
- Other

## Outcome "hiện đại"

- Đau
- Chức năng
- Quality of life
- Satisfaction
- Other

Epstein AM. The outcomes movement--will it get us where we want to go? N Engl J Med 1990; 323: 266-70.

# Chọn outcome có ý nghĩa với bệnh nhân (patient-relevant outcome)

- Các tiêu chuẩn truyền thống, như sinh hóa, x quang, thời gian phẫu thuật, v.v... chẳng nói lên hiệu quả của điều trị
- Những tiêu chuẩn mới như đau, chất lượng cuộc sống (quality-of-life), chức năng, v.v... mô tả tình trạng bệnh theo quan điểm của bệnh nhân

Troidl H, Kusche J, Vestweber KH, Eypasch E, Koeppen L, Bouillon B. Quality of life: an important endpoint both in surgical practice and research. J Chronic Dis 1987; 40: 523-8.

# Tóm lược

- **Hợp lí nội tại (Internal validity)**
  - Kết quả có valid / hợp lí?
  - Tiêu chuẩn để đánh giá: phương pháp thiết kế, đo lường, phân tích.
  - Hiệu quả = Hiệu quả cho một nhóm bệnh nhân cụ thể?
- **Hợp lí ngoại tại (External validity)**
  - Kết quả có thể khái quát hóa cho quần thể lớn hơn?
  - Thông thường liên quan đến khía cạnh lâm sàng: Chọn đối tượng, bối cảnh, địa phương, v.v...
  - Effectiveness = Hiệu quả cho quần thể chung?