

Hội thảo Y học Thực chứng
Bệnh viện Hùng Vương

Định lượng hiệu quả

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

Định lượng ảnh hưởng

- Nghiên cứu quan sát
- RCT

Bốn loại “effect size”

- Chỉ số loại r (tương quan)
- Chỉ số loại d (hiệu số)
- Chỉ số độ nguy cơ (risk potency)
- AUC

Các chỉ số tương quan -- *r* indices

- Tương quan
- Hệ số tương quan (correlation coefficients)
- Dao động trong khoảng 0 – 1
 - 0 : không tương quan
 - 1: tương quan xác định

Hiệu số d

- Khác biệt giữa
 - 2 số trung bình
 - 2 tỉ lệ / xác suất
- Có thể chuẩn hóa bằng cách lấy độ lệch chuẩn làm mẫu số

Ví dụ chỉ số *d*

	Nhóm A	Nhóm B	Hiệu số (D)	Độ lệch chuẩn (SD)
N	100	110		
BMD (g/cm ²)	0.98 (0.12)	1.12 (0.11)	0.14	1.17
Systolic BP	110 (15)	100 (17)	-10	-0.67

Area under the curve (AUC)

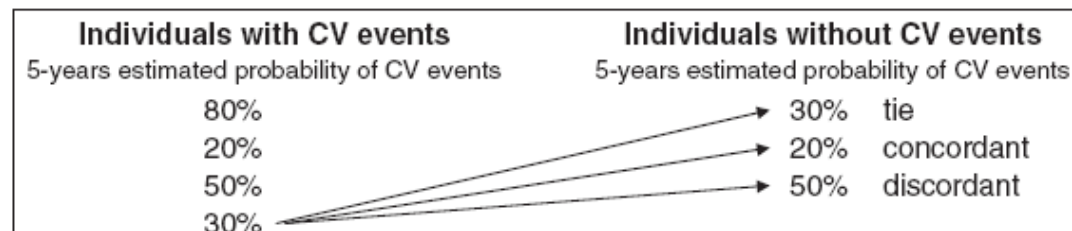
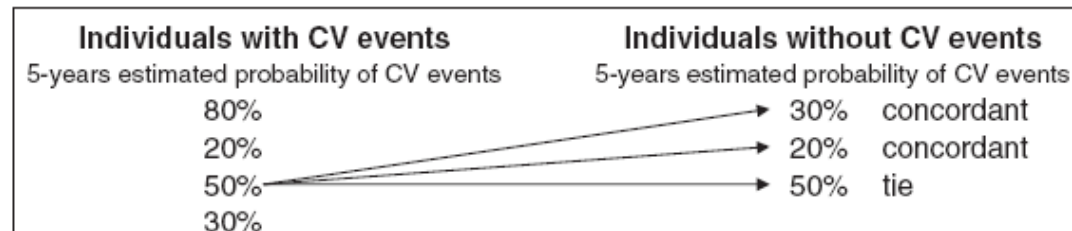
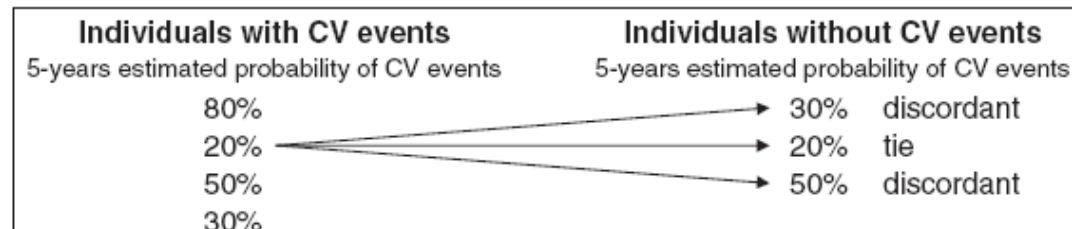
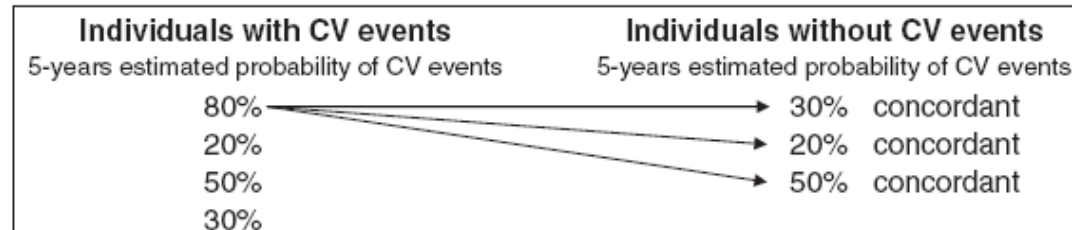
- Chỉ số về discrimination (phân biệt)
- Là tỉ lệ các cặp đối tượng (với outcome đối nghịch) với một cá nhân có xác suất tiên đoán cao hơn cá nhân kia

proportion of pairs of subjects (with opposite outcome), where the one who actually experiences the adverse outcome had a higher (predicted) probability of event

Giải thích AUC

- Một nhóm gồm 7 cá nhân, với xác suất tiên lượng mắc bệnh tim mạch trong vòng 5 năm
- Sau 5 năm theo dõi, mỗi đối tượng hoặc mắc bệnh hoặc không mắc bệnh

Giải thích AUC



Chúng ta có 6 cặp tương đồng (concordant pairs), 3 cặp không tương đồng (discordant pairs), và 3 cặp tie (tie pairs): $AUC = [6 + 0.5 \times 3] / 12 = 0.62$

Risk potency

- **Tỉ số nguy cơ – Risk ratio**
 - Relative risk (RR)
 - Hazards ratio (HR)
 - Odds ratio (OR)

Chỉ số đo lường *effect size* (ES)

(Biến nhị phân – dichotomous outcomes*)

RR (relative risk)

RRR (relative risk reduction)

ARR (absolute risk reduction)

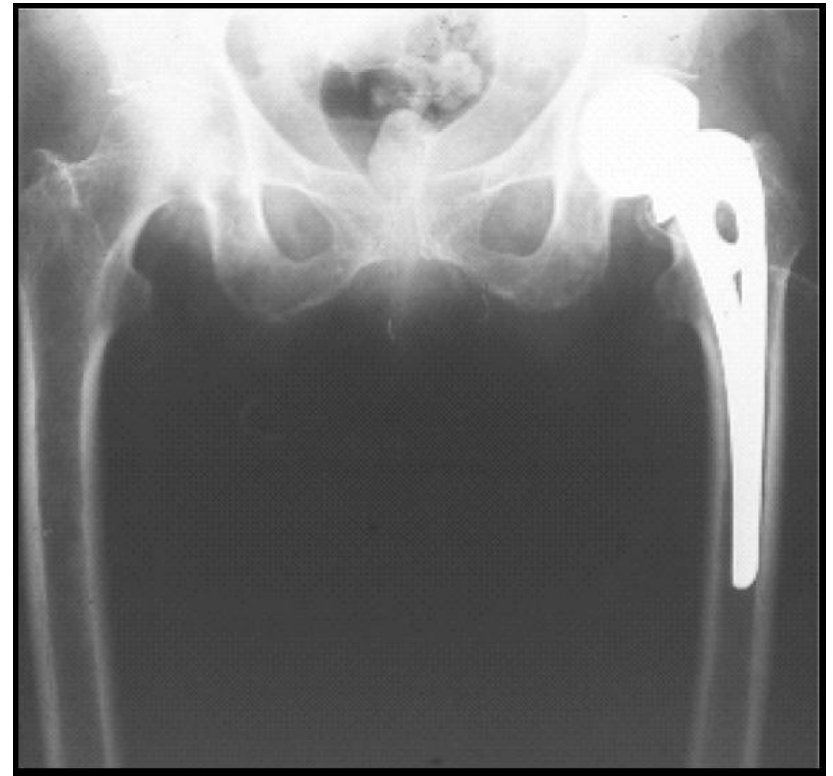
NNT (number needed to treat)

NNH (number needed to harm)

Internal fixation vs hemiarthroplasty (Đóng đinh và thay khớp)



Internal Fixation = Screws



Hemiarthroplasty = Hip
Replacement

Hip Replacement vs. Screws

- RCT so sánh hip replacement vs. screws
- Đối tượng: > 70 tuổi gãy cổ xương đùi
- Chỉ tiêu lâm sàng: số ca tái giải phẫu và outcome khác
- Kết quả (slide kế tiếp)

Parker MH et al. *Bone Joint Surg Br.* 84(8):1150-1155.

Số ca tái giải phẫu

	Re-operation	No Re-operation	
Hip Replacement	12	217	229
Internal Fixation with Screws	90	136	226

Tỉ lệ tái giải phẫu

$12 / 229 = 5.2\%$

$90 / 226 = 39.8\%$

Làm thế nào để định lượng ảnh hưởng?

Zoledronate và hip fracture

Nhóm	Fracture
Placebo (n=3681)	88 (2.5%)
Zoledronate (n=3875)	52 (1.4%)

Làm thế nào để định lượng ảnh hưởng?

Risk và Odds

- Một nhóm 100 người, 10 mắc bệnh
- $\text{Risk} = 10 / 100 = 0.10$
- $\text{Odds} = 10 / (100 - 10) = 1/9$
- Risk là một tỉ lệ / xác suất
- Odds là một tỉ số

Relative risk (RR)

Nhóm	Outcome xấu	Outcome không xấu	Tổng số
Điều trị	A	b	a + b
Chứng	C	d	c + d
Tổng số	a + c	b + d	N = a + b + c + d

- Nguy cơ outcome xấu (điều trị): $R1 = a / (a + b)$
- Nguy cơ outcome xấu (chứng): $R0 = c / (c + d)$
- $RR = R1 / R0$

$RR < 1$ có nghĩa là điều trị có ích

$RR > 1$ có nghĩa là điều trị gây tác hại

$RR = 1$ không có ảnh hưởng

Odds ratio (OR)

Nhóm	Outcome xấu	Outcome không xấu	Tổng số
Điều trị	a	b	a + b
Chứng	c	d	c + d
Tổng số	a + c	b + d	N = a + b + c + d

- Odds của outcome xấu:không xấu (điều trị): $O1 = a / b$
- Odds của outcome xấu:không xấu (chứng): $O0 = c / d$
- $OR = O1 / O0$

$OR < 1$ có nghĩa là điều trị có hiệu quả tốt

$OR > 1$ có nghĩa là điều trị gây tác hại

$OR = 1$ không có ảnh hưởng

Number Needed to Treat -- NNT

Nhóm	Outcome xấu	Outcome không xấu	Tổng số
Điều trị	a	b	a + b
Chứng	c	d	c + d
Tổng số	a + c	b + d	N = a + b + c + d

ARR = Absolute Risk Reduction = $c/(c+d) - a/(a+b)$

NNT = Number Needed to Treat (to prevent 1 bad outcome) = $1/ARR$

RR, RRR, ARR, OR, NNT

- **RR (relative risk)**: nguy cơ mắc bệnh trong nhóm điều trị so với nhóm không điều trị
- **RRR (relative risk reduction)**: Phần trăm giảm nguy cơ mắc bệnh
- **ARR (absoute relative risk)**: Tỷ lệ giảm nguy cơ mắc bệnh
- **NNT (number needed to treat)**: Số bệnh nhân cần điều trị để giảm 1 ca bệnh
- **OR (odds ratio)** không có ý nghĩa dễ hiểu !

Hip replacement vs Screws

	Re-operation	No Re-operation		Risk
Hip Replacement	12	217	229	$12/229 = 5.2\%$
Internal Fixation with Screws	90	136	226	$90/226 = 39.8\%$

Risk Ratio (RR):	$5.2 / 39.8 =$	0.13
Relative Risk Reduction (RRR):	$1 - RR =$	87%
Absolute Risk Reduction (ARR):	$39.8 - 5.2 =$	34.6%
Number Needed to Treat (NNT)	$1/ARR =$	3
(Cần điều trị (thay khớp) 3 bệnh nhân để giảm 1 ca tái giải phẫu)		

Zoledronate và hip fracture

Nhóm	Fracture
Zoledronate (n=3875)	52 (1.4%)
Placebo (n=3681)	88 (2.5%)

$$RR = 1.4 / 2.5 = 0.56$$

$$RRR = 1 - 0.56 = 0.44$$

$$ARR = 2.5 - 1.4 = 1.1\%$$

$$NNT = 1 / (0.011) = 91$$

Hip replacement và Screws: RR vs OR

	Re-operation	No Re-operation		Risk
Hip Replacement	12	217	229	$12/229 = 5.2\%$
Internal Fixation with Screws	90	136	226	$90/226 = 39.8\%$

Relative risk: $RR = 5.2 / 39.8 = 0.13$

Odds ratio; $OR = (12 \times 136) / (90 \times 217) = 0.08$

Khác biệt lớn !

Zoledronate và hip fracture

Nhóm	Fracture
Zoledronate (n=3875)	52 (1.4%)
Placebo (n=3681)	88 (2.5%)

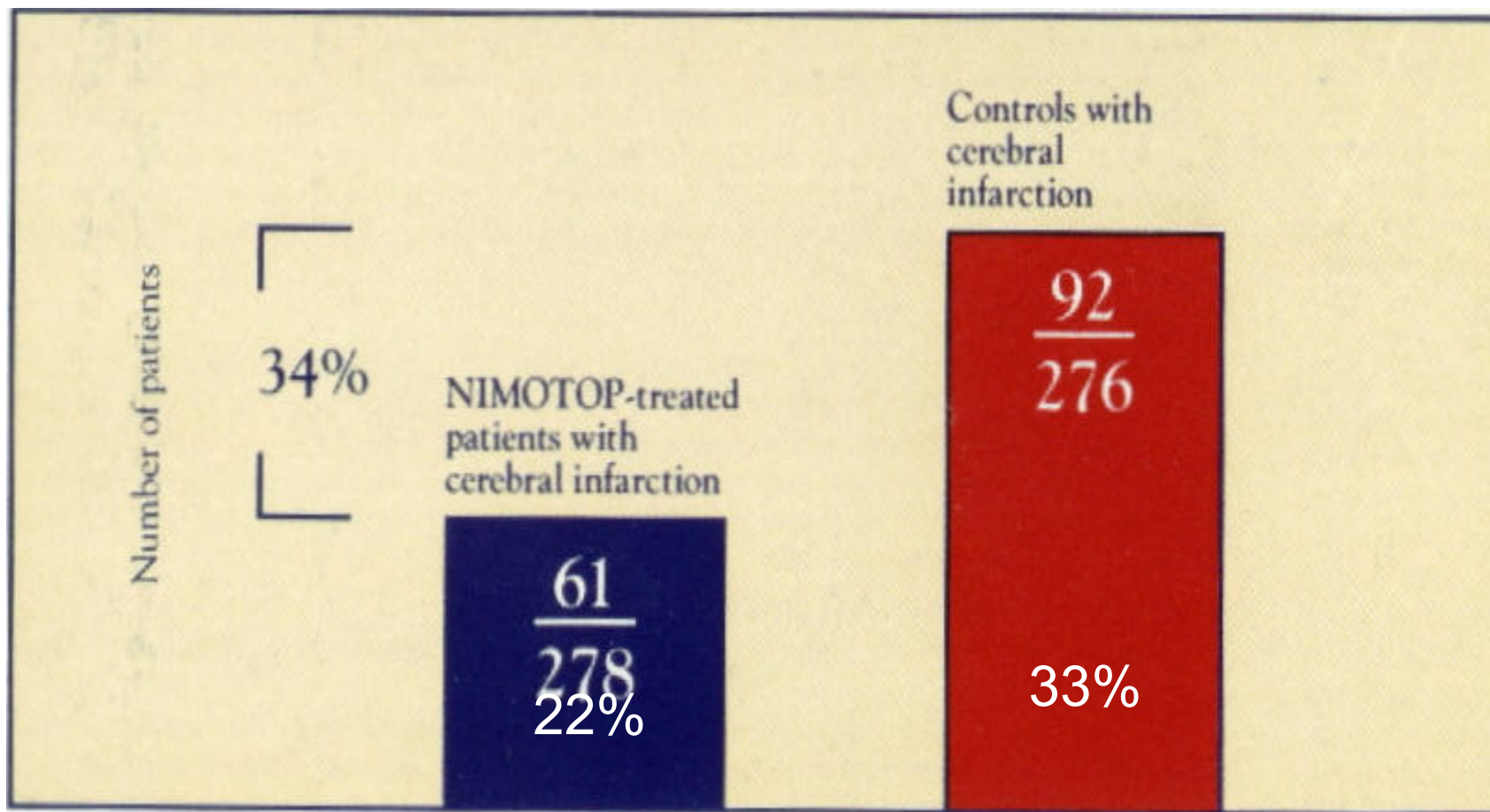
Relative risk: $RR = 1.4 / 2.5 = 0.56$

Odds ratio; $OR = (1.4 / 98.6) / (2.5 / 97.5) = 0.55$

Không khác biệt lớn !

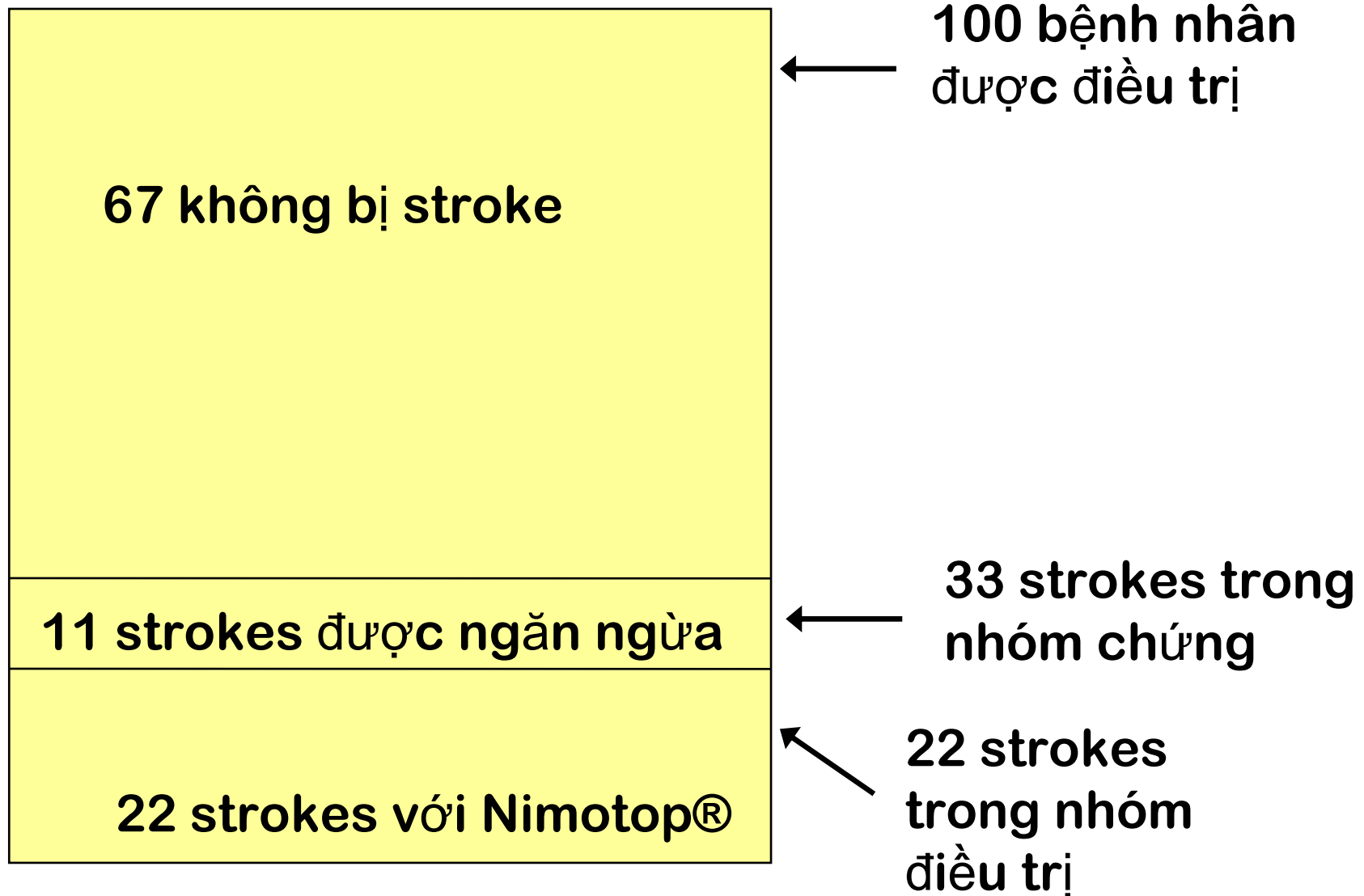
Chỉ số effect size trong thực tế lâm sàng

Nimotop® -- biển quảng cáo



- $RR = 21.8\% / 33\% = .66$
- $RRR = 1 - 0.66 = 34\%$
- $ARR = 33\% - 21.8\% = 11.2\%$

Tại sao $NNT = 1/ARR$?



Tại sao $NNT = 1/ARR$?

Điều trị 100 bệnh nhân; ngăn ngừa 11 strokes.

$100/11 = 1/0.11 = 1/ARR = 9$ bệnh nhân cần điều trị để ngăn ngừa 1 ca stroke .

Number Needed to Treat ...

- Với cái gì ?
- Ngăn ngừa gì?
- Ở bệnh nhân nào?

NNT trong thực tế

- Ở bệnh nhân <30 tuổi với “acute anterior shoulder dislocation” lần đầu, arthroscopic surgery (so với điều trị chuẩn “bảo tồn”) giảm nguy cơ re-dislocation gần 33% (từ 50% giảm xuống 17%).*
- Bao nhiêu bệnh nhân cần điều trị để giảm 1 ca re-dislocation sau 2 năm?

*Kirkley A, et al. Arthroscopy. Jul-Aug 1999;15(5):507-514. Numbers rounded for purposes of exposition.

NNT trong thực tế

Bao nhiêu bệnh nhân AMI (acute myocardial infarction) cần điều trị bằng aspirin để giảm 1 ca tử vong trong vòng 30 ngày ?

**Tử vong trong vòng
30 ngày**

	Died	Lived		
Aspirin	804	7783	8587	9.3%
Placebo	1016	7584	8600	11.8%
				-2.5%

*Lancet 1988;2(8607):349-360.

Vấn đề của *Relative Risk Reduction*

Risk ratio (RR) hay relative risk reduction ($RRR = 1 - RR$) không cho chúng ta biết về background risk (nguy cơ trong cộng đồng không được điều trị).

$RR = 0.5$ có thể là 1% giảm xuống còn 0.5%

$RR = 0.5$ cũng có thể là 10% giảm xuống còn 5%

Vấn đề của *Relative Risk Reduction*

- Nguy cơ revascularization (phân bổ mạch) 12 tháng = 57%
- $RRR = 0.70$
- $ARR = RRR \times Risk_{\text{control}}$
- $ARR = 0.70 \times 0.57 = 0.40$
- $NNT = 1/0.40 = 2.5$
- Cần điều trị 2.5 bệnh nhân để grafts giảm 1 ca cần revascularization trong vòng 12 tháng

Trình bày kết quả

- *Relative* risk chỉ có giá trị cho việc đánh giá nguyên nhân (*causation*), và dễ khái quát hóa
- *Absolute* risk reduction (ARR) có giá trị trong quyết định lâm sàng
- $1/(\text{ARR}) = \text{Number Needed to Treat (NNT)}$ rất phổ biến ngày nay và rất cần thiết để thông tin cho bệnh nhân

Phòng ngừa cảm cúm ?

- Bệnh nhân: 6 tuổi, nữ, sốt, đau cơ, ho, đau cổ họng hơn 1 ngày
- Nên dùng Tamiflu® cho bà mẹ mang thai?

Tìm trong PUBMED →

Welliver R et al. *Effectiveness of Oseltamivir in Preventing Influenza in Household Contacts: A Randomized Controlled Trial*. JAMA 2001; 285:748-754.

Phòng ngừa cúm với oseltamivir

	Tiếp xúc trong nhà			<u>Nguy cơ cúm</u>
	Flu	No Flu		
Osetamivir	3	206	209	3/209 = 1.4%
Placebo	26	180	206	26/206 = 12.6%
	29	386	415	

Risk Ratio (RR): $1.4\%/12.6\% = 0.11$

Relative Risk Reduction (RRR): $1 - RR = 89\%$

Absolute Risk Reduction (ARR): $12.6\% - 1.4\% = 11.2\%$

Number Needed to Treat (NNT): $????$

*Welliver R et al. Effectiveness of Oseltamivir in Preventing Influenza in Household Contacts: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2001; 285:748-754.

Phòng ngừa cúm với oseltamivir

		Tiếp xúc trong nhà			<u>Nguy cơ cúm</u>
		Flu	No Flu		
Oseltamivir		3	206	209	$3/209 = 1.4\%$
Placebo		26	180	206	$26/206 = 12.6\%$
		29	386	415	

Risk Ratio (RR): $1.4\%/12.6\% = 0.11$

Relative Risk Reduction (RRR): $1 - RR = 0.89$

Absolute Risk Reduction (ARR): $12.6\% - 1.4\% = 11.2\%$

Number Needed to Treat (NNT) $1/ARR = 9$

*Welliver R et al. Effectiveness of Oseltamivir in Preventing Influenza in Household Contacts: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2001; 285:748-754.

Number Needed To Harm - NNH

	Nausea	No Nausea		Risk
Oseltamivir	27	467	494	$27/494 = 5.5\%$
Placebo	12	449	461	$12/461 = 2.6\%$

Risk Ratio (RR): $5.5\%/2.6\% = 2.1$

Absolute Risk Increase (ARI): $5.5\% - 2.6\% = 2.9\%$

Number Needed to Harm (NNH): $1/ARI = 35$

NNH là số bệnh nhân cần điều trị để gây ra 1 tác hại

NNH -- Number Needed to Harm

- **Không hẳn là một cụm từ thích hợp**
- **Có lẽ nên là**

**NNTc (“Number Needed to Treat to cause”) vs.
NNTp (“Number Needed to Treat to prevent”),
nhưng NNH đã đi vào y văn !**

NNH

	Transfusion	No Transfusion		
Hip Replacement	44	179	223	$44/223 = 19.7\%$
Internal Fixation with Screws	4	219	223	$4/223 = 1.8\%$

Risk Ratio (RR): $19.7\%/1.8\% = 11.00$

Absolute Risk Increase (ARI): $19.7\% - 1.8\% = 17.9\%$

Number Needed to Harm (NNH) $????$

NNH

	Transfusion	No Transfusion		
Hip Replacement	44	179	223	$44/223 = 19.7\%$
Internal Fixation with Screws	4	219	223	$4/223 = 1.8\%$

Risk Ratio (RR): $19.7\%/1.8\% = 11.00$

Absolute Risk Increase (ARI): $19.7\% - 1.8\% = 17.9\%$

Number Needed to Harm (NNH) $1/ARI = 6$

(Cứ 6 bệnh nhân được điều trị (thay khớp) thì có thêm 1 ca cần truyền máu)

Tỉ số Undesired / Desired Effects

“Harms” / Bad Outcome Prevented =

ARI/ARR =

NNT/NNH

hoặc

Bad Outcomes Prevented / Harm Caused =

ARR/ARI =

NNH/NNT

Tỉ số Undesired / Desired Effects

- Harms caused / Bad outcome prevented = NNT/NNH*
- Hip Replacement vs. Screws for Hip Fx
- **Khác biệt (hiệu số) về nguy cơ tái giải phẫu:**
 $\Delta \text{Risk Re-Op} = 5.2\% - 39.8\% = -34.6\%$
- **Khác biệt (hiệu số) về nguy cơ truyền máu:**
 $\Delta \text{Risk Trx} = 19.7\% - 1.8\% = +17.9\%$
- **Re-operations prevented/Transfusion Caused:**
 $17.9/-34.6 = -0.52 \approx -1/2$

*Easier here to divide Δ transfusion by Δ re-operation, rather than use NNH or NNT.

Tỉ số Undesired / Desired Effects

- Bad Outcomes Prevented / Harm Caused = NNH/NNT*
- Hip Replacement vs. Screws for Hip Fx
Khác biệt (hiệu số) về nguy cơ tái giải phẫu:
 $\Delta \text{Risk Re-Op} = 5.2\% - 39.8\% = -34.6\%$
- **Khác biệt (hiệu số) về nguy cơ truyền máu:**
 $\Delta \text{Risk Trx} = 19.7\% - 1.8\% = +17.9\%$
- Re-operations prevented/Transfusion Caused:
 $-34.6/17.9 = -1.93 \approx -2$

Tỉ số Undesired / Desired Effects

Cases of Nausea / Flu Case Prevented =

$$2.9\% / 11\% = 0.25$$

Or

Flu Cases Prevented / Nausea Caused =

$$11\% / 2.9\% = 4$$

Định lượng hiệu quả của điều trị

- Tỷ số nguy cơ (Risk Ratio) hay Relative Risk Reduction liên quan với một can thiệp không có giá trị thực tế nếu không có tỷ lệ hiện hành trong quần thể
- Chúng ta cần các chỉ số tuyệt đối như NNT
- Đối với chỉ số tác hại, NNH rất cần
- **Chi phí điều trị để ngừa 1 ca bệnh = chi phí điều trị x NNT**