

1. **Trần Tất Thắng, Hoàn Thị Phúc, Nguyễn Xuân Hiệp**, "Đánh giá hiệu quả của thủy tinh thể nhân tạo đa tiêu cự AT.LISA trong phẫu thuật Phaco điều trị đục Thể Thủy Tinh.," Tạp chí Y học thực hành, vol. số 6(1049), pp. 39-41, 2017.
2. **Burato L.**, "Les complications peroperatoies de la phacoemulsification, Chirurgie de la cataracte," Masson Paris, pp. 233-239, 1996.
3. **Esmenjaud E., Fraimout T.L.**, "Phacoemulsification, les 300 premiers cas," France, Vols. 6 -7, XCIV, p. p 633 – 637, 1994.
4. **Prajna NV, Ellwein LB, Selvaraj S, Manjula K, Kupfer C**, "The madurai intraocular lens study IV: posterior capsule opacification," Am J Ophthalmol, vol. Sep;130(3), pp. 304-9, 2000.
5. **Chua WH, Yuen LH, Chua J, Teh G, Hill WE**, "Matched comparison of rotational stability of 1-piece acrylic and plate-haptic silicone toric intraocular lenses in Asian eyes," J Cataract Refract Surg, pp. Apr;38(4):620-4. Epub 2012 Jan 31, 2012.
6. **Trần Tất Thắng, Hoàng Thị Phúc**, "Nghiên cứu một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả IOL đa tiêu cự AT.LISA trong phẫu thuật Phaco điều trị đục Thể Thủy Tinh.," Tạp chí y học thực hành, vol. số 6(1049), pp. 23-25. , 2017.
7. **Trần Thị Hoàng Nga**, "Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật phaco đặt thể thủy tinh nhân tạo đa tiêu điều chỉnh loạn thị," Tạp chí Y học thực hành, vol. 9(1109), 2019.
8. **Trần Tất Thắng, Trịnh Thị Hà**, "Kết quả điều trị đục thể thủy tinh bằng phương pháp phẫu thuật phaco tại bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An," Tạp chí Y học Việt Nam, tập 515, tháng 06 - Số 2, pp.183-186, 2021.

## CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG HỒI PHỤC LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO CẤP ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ LẤY HUYẾT KHỐI CƠ HỌC

Phạm Xuân Lãnh<sup>1</sup>, Nguyễn Anh Tài<sup>1</sup>

### PATIENTS TREATED WITH STENT RETRIEVER THROMBECTOMY

**Background:** Endovascular thrombectomy with a mechanical device has been an effective method of treatment in acute ischemic stroke, an important health issue in the world<sup>1,2</sup>. In Vietnam, there are few studies investigating the prognostic factors of clinical recovery after thrombectomy with mechanical instruments. **Objective:** To identify prognostic factors for clinical recovery at 3 months after treatment in this group of patients. **Methods:** In a retrospectivelongitudinal study, we recruited 70 cases of acute cerebral infarction treated with mechanical thrombectomy and describe the outcome after treatment in this group of patients. The primary study variable was the functional status score (mRS) at the 3rd month post-stroke. **Results:** The rate of patients with good clinical recovery at 3 months after treatment with mRS 0-2 was 58,6% (41 patients), while the mortality rate was 11,4% (7 patients). Independent prognostic factors for clinical recovery at 3 months post-treatment included intracerebral hemorrhage (p=0,004), NIHSS at admission (p=0,010) and time to onset-intervention (p=0,049). **Conclusions:** Independent prognostic factors for clinical recovery at 3 months post-treatment included NIHSS at admission, time to onset-intervention, and intracerebral hemorrhage.

**Keywords:** Acute ischemia stroke, mechanical thrombectomy, outcome after treatment

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy là một vấn đề sức khỏe quan trọng hàng đầu trên thế giới, với gần 12 % tử vong toàn cầu do nguyên nhân này. Năm 2015, phương pháp can thiệp nội mạch lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học đã được chứng minh hiệu

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Lấy huyết khối cơ học là một phương pháp điều trị hiệu quả của nhồi máu não, một vấn đề sức khỏe lớn toàn cầu<sup>1,2</sup>. Ở Việt Nam, rất ít nghiên cứu được thực hiện để tiên đoán mức độ hồi phục lâm sàng sau khi lấy huyết khối cơ học. **Mục tiêu:** Xác định các yếu tố tiên lượng hồi phục lâm sàng ở bệnh nhân nhồi máu não được lấy huyết khối cơ học. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Với phương pháp theo dõi dọc hồi cứu, chúng tôi thu thập 70 trường hợp nhồi máu não được lấy huyết khối cơ học và đánh giá kết cục sau điều trị. Kết cục lâm sàng chính là điểm số tình trạng chức năng (mRS) ở thời điểm tháng thứ 3 sau đột quy. **Kết quả:** Ở thời điểm 3 tháng sau điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có hồi phục lâm sàng tốt là 58,6% (41 bệnh nhân), tỷ lệ tử vong là 11,4% (7 bệnh nhân). Yếu tố tiên lượng độc lập hồi phục lâm sàng gồm xuất huyết não (p=0,004), NIHSS lúc nhập viện (p=0,010) và thời gian khởi phát-can thiệp (p=0,049). **Kết luận:** Các yếu tố tiên lượng độc lập hồi phục lâm sàng sau điều trị lấy huyết khối cơ học gồm NIHSS lúc nhập viện, thời gian khởi phát-can thiệp và xuất huyết não.

**Từ khóa:** Nhồi máu não, lấy huyết khối cơ học, kết cục sau điều trị

### SUMMARY

#### PROGNOSTIC FACTORS FOR CLINICAL RECOVERY IN ACUTE ISCHEMIA STROKE

<sup>1</sup>Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Xuân Lãnh

Email: pxlanhyk@yahoo.com

Ngày nhận bài: 3.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.2.2024

Ngày duyệt bài: 6.3.2024

quả thông qua 5 nghiên cứu lớn gồm MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT-PRIME, và REVASCAT<sup>1</sup>. Các nghiên cứu đã cho thấy có một số yếu tố tiên lượng hồi phục lâm sàng sau điều trị lấy huyết khối cơ học, giúp ích cho việc chọn lựa các bệnh nhân phù hợp nhất để can thiệp lấy huyết khối<sup>3,4,5,6</sup>. Tuy nhiên, bằng chứng không đồng nhất giữa các dân số và cơ sở hạ tầng khác nhau, chất lượng và kinh nghiệm khác nhau của đội ngũ can thiệp. Ở Việt Nam vẫn còn thiếu các nghiên cứu về những yếu tố tiên lượng cho hiệu quả điều trị lấy huyết khối ở người bệnh đột quỵ nhồi máu não cấp.

**Mục tiêu:** Nhằm xác định các yếu tố tiên lượng hồi phục lâm sàng tại thời điểm 3 tháng sau điều trị ở bệnh nhân nhồi máu não cấp được điều trị lấy huyết khối cơ học.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu.** Tất cả bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp được can thiệp nội mạch lấy huyết khối sử dụng stent retriever tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/2016 đến tháng 06/2019.

### Tiêu chuẩn chọn vào

Bệnh nhân thỏa tất cả các tiêu chuẩn sau:

Bệnh nhân độ tuổi  $\geq 18$  có nhồi máu não do tắc động mạch lớn.

Điểm thang đo đột quỵ của viện sức khỏe quốc gia (NIHSS)  $\geq 6$ đ.

Điểm Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)  $\geq 6$ đ.

Thời gian khởi phát đến đâm kim dưới 6 giờ đối với tuần hoàn não trước, có hoặc không điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch trong 4,5 giờ đầu sau khởi phát.

### Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có  $\geq 1$  trong các tiêu chuẩn sau:

Đã có khiếm khuyết thần kinh trước đợt bệnh này với thang điểm Rankin sửa đổi (mRS)  $\geq 2$ .

Điểm NIHSS  $\leq 5$ .

Bệnh nhân nhồi máu não tuần hoàn trước rất nặng NIHSS  $\geq 30$ .

Điểm ASPECTS  $\leq 5$ .

Khiếm khuyết thần kinh hồi phục nhanh chóng trước điều trị.

Không rõ thời điểm khởi phát.

Chống chỉ định thuốc cản quang.

Bệnh nhân mất theo dõi, không thể đánh giá kết cục sau 3 tháng.

Đang mang thai/ nuôi con bằng sữa mẹ.

Có bệnh kèm rất nặng hoặc giai đoạn cuối với thời gian sống còn  $< 3$  tháng.

### Phương pháp nghiên cứu

### Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế đoàn hệ hồi cứu có theo dõi dọc.

**Thu thập và xử lý số liệu.** Điểm mRS tại thời điểm 3 tháng sau can thiệp được đánh giá bởi thăm khám lâm sàng trực tiếp hoặc qua điện thoại. Dữ liệu thu thập sẽ được xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS v.20.0.

**Y đức.** Đề tài nghiên cứu được Hội đồng Y đức Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh chấp thuận.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu thập được 70 trường hợp thỏa điều kiện chọn mẫu từ 01/2016 – 06/2019 tại khoa Nội Thần Kinh Bệnh viện Chợ Rẫy. Trong tổng số 70 bệnh nhân, có 44 bệnh nhân là nam giới, chiếm tỷ lệ 62,9 % và 26 bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 37,1% .

Các đặc điểm về nhân trắc, bệnh nền và yếu tố nguy cơ của đối tượng nghiên cứu trước khi điều trị được trình bày trong bảng 1 và bảng 2. Các đặc điểm can thiệp và kết quả của đối tượng nghiên cứu được trình bày trong bảng 3. Tỷ lệ bệnh nhân có kết cục hồi phục lâm sàng tốt ở thời điểm 3 tháng sau điều trị với mRS 0 – 2 là 58,6%. Phân bố điểm mRS 3 tháng theo các đặc điểm vùng mạch máu tắc nghẽn, NIHSS, ASPECTS, TICI được trình bày trong hình 1.

**Bảng 1. Đặc điểm nền của đối tượng nghiên cứu trước điều trị**

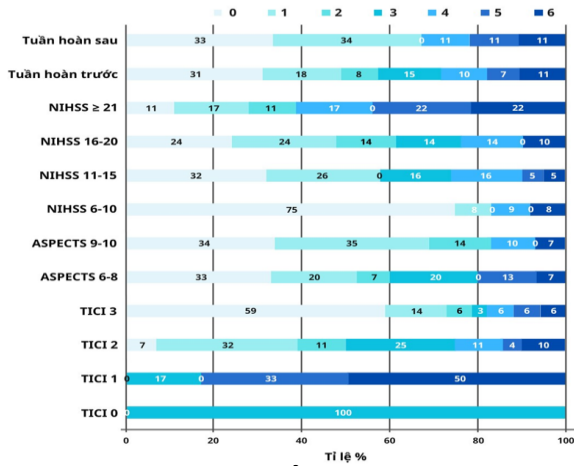
Đặc điểm	Mẫu nghiên cứu (n=70)
Tuổi	58,7 $\pm$ 13,9 (26–90)
Giới nữ, n (%)	26 (37,1)
NIHSS	16,9 $\pm$ 6,1 (6–32)
ASPECTS	8,8 $\pm$ 1,4 (6–10)
Huyết áp tâm thu (mmHg)	132 $\pm$ 22,9 (90–200)
Huyết áp tâm trương (mmHg)	77,2 $\pm$ 12,2 (60–100)
Đường huyết (mg/dL)	138,3 $\pm$ 45,2 (80–305)
Tắc ĐM não giữa, n (%)	35 (50)
Tắc ĐM cảnh trong, n (%)	26 (37,1)
Tắc ĐM thân nền, n (%)	9 (12,9)

**Bảng 2. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ của đối tượng nghiên cứu**

Yếu tố nguy cơ	Mẫu nghiên cứu, % (n=70)
Tăng huyết áp	54,3 (38)
Đái tháo đường	27,1 (19)
Rung nhĩ	22,9 (16)
Rối loạn lipid máu	18,6 (13)
Hút thuốc lá	18,6 (13)
Bệnh van tim	8,6 (6)
Bệnh mạch vành	5,7 (4)
Tiền sử gia đình đột quỵ	4,3 (3)

**Bảng 3. Đặc điểm can thiệp và kết quả của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm	Mẫu nghiên cứu (n=70)
Thời gian KP-CT	289,5 ± 64,8 (65-475) phút
Thời gian NV-CT	171,6 ± 60,4 (35-295) phút
rtPA tĩnh mạch, n (%)	24 (34,3)
TICI 0, n (%)	2 (2,9)
TICI 1, n (%)	6 (8,6)
TICI 2, n (%)	28 (40)
TICI 3, n (%)	34 (48,6)
Xuất huyết não, n (%)	14 (20)
mRS 0-2 lúc 3 tháng, n (%)	41 (58,6)
Tử vong, n (%)	7 (11,4)



**Hình 1. Phân bố điểm mRS 3 tháng theo các đặc điểm vùng mạch máu tắc nghẽn, NIHSS, ASPECTS, TICI**

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết cục lâm sàng tốt sau 3 tháng ở nhóm có và không có tăng huyết áp (p = 0,038) nhưng không ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các yếu tố khác như đái tháo đường, rung nhĩ, rối loạn lipid máu, bệnh van tim, bệnh mạch vành và hút thuốc lá.

Qua phân tích đơn biến xác định 6 yếu tố liên quan hồi phục lâm sàng, bao gồm tuổi (p = 0,032), tăng huyết áp (p = 0,038), NIHSS nhập viện (0,003), thời gian KP – CT (p = 0,044), tái thông mạch máu (p < 0,001), và xuất huyết não (p = 0,002). Tuy nhiên khi đưa vào phân tích đa biến hồi quy logistic, chỉ ghi nhận 3 biến số có liên quan đến hồi phục lâm sàng là NIHSS nhập viện, thời gian KP – CT và xuất huyết não được trình bày trong bảng 4.

**Bảng 4. Phân tích đa biến hồi quy logistic các biến liên quan đến hồi phục lâm sàng**

Các biến	Hệ số B	OR	P
Điểm NIHSS nhập viện	-0,147	0,863 (0,772-0,965)	0,010
Xuất huyết não	-2,591	0,075 (0,013-0,443)	0,004
Thời gian khởi phát – can thiệp	-0,014	0,986 (0,972-1,000)	0,049

**IV. BÀN LUẬN**

Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình của bệnh nhân với kết cục hồi phục năng tốt thấp hơn rõ ràng những người bệnh không có kết cục tốt (55,7±15,2 với 62,9±10,6 tuổi, p=0,032). Kết quả của các nghiên cứu trước đây cũng cho thấy bệnh nhân trẻ tuổi có khả năng hồi phục chức năng tốt hơn bệnh nhân lớn tuổi sau can thiệp nội mạch ở bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc mạch máu lớn. Ví dụ, nghiên cứu của Woong và cộng sự cho thấy những bệnh nhân ≥ 80 tuổi thì tỉ lệ có kết quả hồi phục tốt thấp hơn đáng kể so với những bệnh nhân < 80 tuổi<sup>3</sup>. Tuy nhiên, một phân tích tổng hợp của Bruce và cộng sự năm 2016 cho thấy những bệnh nhân ≥ 80 tuổi được điều trị lấy huyết khối cơ học vẫn có kết quả hồi phục lâm sàng tốt hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân không được lấy huyết khối cơ học<sup>7</sup>. Do vậy yếu tố tuổi cao không nên được xem là một tiêu chuẩn loại trừ khi chỉ định lấy huyết khối cơ học ở bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc mạch máu lớn, bởi vì vẫn có lợi ích rõ ràng nếu lựa chọn bệnh nhân phù hợp<sup>7</sup>.

Vị trí động mạch bị tắc trong nghiên cứu là động mạch cảnh trong, động mạch não giữa và động mạch thân nền với tỉ lệ lần lượt là 37,1%, 50%, và 12,9%. Như vậy, vị trí tắc thường gặp nhất là động mạch não giữa. Kết quả này khá tương đồng với kết quả của 5 nghiên cứu nền tảng của can thiệp nội mạch trong nhồi máu não cấp<sup>1</sup>. Tỉ lệ bệnh nhân có điều trị tiêu sợi huyết rtPA tĩnh mạch là 34,3%. Kết quả này thấp hơn so với một số nghiên cứu trong nước và quốc tế. Nguyên nhân có thể do nhiều bệnh nhân ở các tỉnh khác chuyển đến làm kéo dài thời gian khởi phát đến nhập viện, dẫn đến quá cửa sổ điều trị rtPA.

Thời gian từ lúc khởi phát triệu chứng cho đến lúc nhập viện trung bình là 119,1 ± 80,2 phút. Trung bình thời gian khởi phát-can thiệp trong nghiên cứu của chúng tôi là 171,6 phút. Thời gian thiếu máu não cục bộ càng lâu thì tế bào não tổn thương càng nhiều. Do đó thời gian là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Trong một phân tích gộp của Saver và cộng sự cho thấy khoảng thời gian khởi phát-can thiệp càng ngắn thì kết cục càng tốt, với kết cục tốt nhất là dưới 120 phút và giảm dần theo tăng

thời gian đến sau 438 phút thì không có ý nghĩa<sup>8</sup>.

Điểm NIHSS nhập viện trung bình là 16,9 ± 6,1. Số bệnh nhân có điểm NIHSS ≥ 15 cao hơn gấp 2 lần so với nhóm có điểm NIHSS < 15. Những bệnh nhân có kết cục hồi phục chức năng tốt tại thời điểm 3 tháng sau can thiệp có điểm NIHSS lúc nhập viện trung bình thấp hơn đáng kể những người bệnh không đạt được kết cục tốt. Điểm NIHSS nhập viện trung bình ở nhóm bệnh nhân tử vong 3 tháng cao hơn ở nhóm bệnh nhân không tử vong, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (20,0±8,1 với 16,6±5,7) (p = 0,135).

46 bệnh nhân có điểm ASPECTS thuận lợi (9 – 10) chiếm tỉ lệ cao nhất với 65,9%. Kết quả phân tích đơn biến với điểm ASPECTS trung bình, và phân 2 nhóm điểm ASPECTS ≤ 7 và ≥ 8 đều không cho thấy sự liên quan với kết cục hồi phục lâm sàng. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ tái thông mạch máu thành công (TICI 2-3) là 88,6%, kết quả này tương tự với kết quả các nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước<sup>3,4,5,6</sup>.

Xuất huyết não là biến chứng nghiêm trọng của can thiệp nội mạch, có liên quan đến tỉ lệ tử vong và tàn phế cao. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 14/70 trường hợp có xuất huyết não, xác định bằng hình ảnh cộng hưởng từ sọ não, chiếm tỉ lệ 20%, với xuất huyết não có triệu chứng là 6 trường hợp (8,6%). Tỉ lệ xuất huyết não của chúng tôi khá tương đồng với kết quả của một số tác giả trong và ngoài nước<sup>7</sup>. Những bệnh nhân có biến chứng này có kết cục hồi phục chức năng tốt thấp hơn (7,3% với 37,9%) (p = 0,002). Bên cạnh đó, những bệnh nhân này cũng có tỷ lệ tử vong ở thời điểm 3 tháng sau can thiệp cao hơn (28,6% vs. 7,1%) (p = 0,045).

Kết cục phục hồi chức năng lâm sàng được đánh giá dựa vào thang điểm mRS ở thời điểm 3 tháng sau can thiệp. Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân phục hồi chức năng lâm sàng tốt (mRS 0-2) tại thời điểm 3 tháng là 58,6 %. Kết quả này là tương đương với nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước như Vũ Anh Nhị (55,6%), Nguyễn Thanh Long (55,8%), Daou (56,6%); tốt hơn so với các nghiên cứu của Jiang (41,6%), và phân tích gộp của Goyal (46%)<sup>1,2,4,5,6</sup>.

Sử dụng phân tích đa biến hồi quy logistic, chúng tôi xác định được 3 yếu tố ảnh hưởng rõ rệt nhất đến kết cục lâm sàng là điểm NIHSS lúc nhập viện, thời gian khởi phát-can thiệp, và xuất huyết não. Trong đó, xuất huyết não là yếu tố

liên quan chặt chẽ nhất với hệ số B lớn, tiếp đến là điểm NIHSS nhập viện và thời gian khởi phát-can thiệp. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Yoon và cộng sự<sup>3</sup>, tuy nhiên, Yếu tố thời gian khởi phát – can thiệp không được ghi nhận là yếu tố liên quan hồi phục lâm sàng trong các nghiên cứu khác<sup>4,5,8</sup>.

Hạn chế của nghiên cứu này là thiết kế hồi cứu với cỡ mẫu nhỏ. Bên cạnh đó, nhà nghiên cứu thu thập điểm mRS ở thời điểm 3 tháng sau can thiệp mà không được làm mù các yếu tố nền của người bệnh.

Nghiên cứu này không nhận tài trợ từ bất kỳ cơ quan nào bao gồm các cơ quan công cộng, thương mại, hoặc các tổ chức phi lợi nhuận.

## V. KẾT LUẬN

Lấy huyết khối cơ học bằng stent retriever là một phương pháp an toàn và hiệu quả để điều trị đột quỵ do tắc mạch máu lớn. Các yếu tố tiên tượng độc lập hồi phục lâm sàng tại thời điểm 3 tháng sau điều trị gồm NIHSS lúc nhập viện, thời gian khởi phát-can thiệp và xuất huyết não.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Goyal M, et al.** Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723-1731.
- Nhị VA, Bình PN.** Đánh giá tính an toàn và hiệu quả phương pháp lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học solitaire ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não. *Y học TP. Hồ Chí Minh*. 2014; tập 18, phụ bản của số 1, tr.473-478.
- Yoon W, Seul KK, Man SP, et al.** Predictive Factors for Good Outcome and Mortality After Stent-Retriever Thrombectomy in Patients With Acute Anterior Circulation Stroke. *Journal of Stroke*. 2017;19(1):97-103.
- Daou B, Chalouhi N, Starke RM, et al.** Predictors of Outcome, Complications, and Recanalization of the Solitaire Device: A Study of 89 Cases. *Neurosurgery*. 2015;77(3):355-360.
- Jiang S, Fei A, Peng Y, Zhang J, Lu Y-r, Wang H-r, et al.** Predictors of Outcome and Hemorrhage in Patients Undergoing Endovascular Therapy with Solitaire Stent for Acute Ischemic Stroke. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144452.
- Long NT, Thăng NH, Chính ĐĐ.** Các yếu tố ảnh hưởng tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc mạch lớn tuần hoàn não trước được điều trị bằng tiêu sợi huyết tĩnh mạch và lấy huyết khối cơ học. *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108. 2017; số 12, tr.72-77.
- Bruce CVC, Michael DH, Marta R, et al.** Safety and Efficacy of Solitaire Stent Thrombectomy Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke*. 2016;47:798-806.
- Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al.** Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316 (12):1279-1288.