

## The New Stander in Pharmacoepidemiology

台北醫學大學醫學資訊研究所副教授 邵于宣

過去數十年，觀察型研究被廣泛的使用在評估治療成果。流行病學家對於藥物、生物製劑、疫苗與醫療器材之使用，以及治療的療效與安全評估有許多貢獻。同時，對於相關的研究方法精進也多有琢磨。

Randomized controlled Trial (RCT) 隨機對照試驗，是用來評估療效的最佳研究方法。在 RCT 的研究設計中，除了控制各種干擾因子外，最重要的是採用『隨機』的方式將試驗的參與者分配到治療組或是對照組。隨機分配受試者可減少大多數已知或是未知的誤差，增加研究結果的信度。然而，在一般的觀察性研究裡，研究人員對於病患接受哪一種治療並沒有決定的權利。給予治療的主因是要治療病癥、避免發生或是減少病況惡化的機會。日常的臨床工作裡，大多數的病患都在就醫的過程中，經由醫師對於病況的判斷且與病人產生共識後選擇適合的治療方法。醫師對於病況判斷並建議治療方法的過程則是一個『選擇』的結果。在流行病學研究中，這種選擇治療的行為常會增加 Confounding by indication 的機會。舉例來說，醫師傾向對於腸胃道出血風險高的病人開立 cyclooxygenase (COX)-2-selective inhibitors 的處方。然而這樣的藥物使用傾向，容易被解讀成使用 COX-2 inhibitor 與腸胃道出血風險有高度相關。另一個 Confounding by indication 的例子，假設我們要研究 Beta Agonists 對於氣喘所引起之死亡率的影響。一般而言，氣喘嚴重的病患會比病況較不嚴重的病患有更高的機會接受 Beta Agonists 的治療。然而這樣使用上的選擇會使得 Beta Agonists 看起來與氣喘引起的死亡有高度的相關性。

Confounding by indication 對於比較剛開始接受治療者與未接受治療者的研究設計影響特別大。因此，流行病學家一致認為將觀察性研究設計得更類似於 RCT 應可有效的減少因為『選擇』造成治療組與未治療組因為個人或疾病特徵同質性低所造成的研究誤差。Schneeweiss 與其他研究者<sup>1</sup>於 2007 年於 Medical Care 發表的文章裡，使用 Medicare 的資料研究六十五歲以上的成人使用 statins 與一年死亡率的相關性。研究中透過一連串限制 statins 使用者與比較組的條件，包含初次使用、選擇有使用其他藥物者作為比較組、未因不良藥物反應而停藥、與持續用藥等條件來比較研究結果的差異。作者的研究結果證實透過嚴格限制排出與納入研究的條件，可減少干擾因子影響研究結果，進而得到與 RCT 相似的研究結果。

### The active comparator, new user design

為了減少觀察型研究不可避免的 confounding 與 selection bias，現今的藥物流行病學研究鼓勵研究者遵循兩個研究設計的準則- active comparator design 與 new user design。

採用這兩種研究設計可以增加觀察性研究與 RCT 的相似度進而增加兩組比較後產生結果的信度。而這兩個準則可以解決許多研究設計的困難與僅使用統計方法調整所不能解決的難題。

Active comparator 與 new user 的概念在職業流行病學與臨床流行病學中已廣泛被接受與應用。Active comparator 與在職業流行病學中常提及的“健康工人效應 Healthy worker bias”概念類似<sup>2</sup>。身體健康或是可以持續工作的人比較容易獲得雇用且一直留在職場上。因此，當我們想要比較工人疾病的發生率時，通常都會選擇另一群也留在職場的人，已取得較無偏差的研究結果。在臨床研究的應用中，賀爾蒙替代療法 (Hormone replacement therapy) 是最常被討論的例子。美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health) 進行了一個名為 Women's Health Initiative 的隨機臨床試驗，在 1993-1998 年間研究女性於停經後使用賀爾蒙替代療法是否可以降低心血管疾病的風險。於 2002 年，臨床試驗結果正式推翻了多年來認為女性於停經後使用賀爾蒙替代療法，可降低心血管疾病風險的假說。這個假說主要來自於許多大型的觀察型研究，例如：Nurses' Health Study，發現使用賀爾蒙替代療法的女性得到心血管疾病的機會只有未接受治療女性的六成不到。<sup>3</sup>隨後 Ray<sup>4</sup> 於 American Journal of Epidemiology 指出了這幾個觀察性研究中都包含了 prevalent 的使用者，但是臨床的研究中發現開始使用賀爾蒙替代療法的初期是心血管疾病發生的最高峰。這些 prevalent user 也就是仍持續使用荷爾蒙替代療法的女性已經是“hormonal replacement therapy survivor”。而 Ray 於文章中提到 New User design 的概念開始被應用於藥物流行病學的研究中。

## 主要優點

Active comparator, new user design 模擬了 RCT 中的治療組與對照組的組成。一群新藥物的使用者，包含了開始使用藥物 A 的病人與另一群剛開始使用替代治療藥物 B 的病人，並開始追蹤藥效。Active comparator 此種研究設計的特點是，相對於未接受任何治療的病人，此種研究設計選擇與另一群使用同療效但不同藥物的病人來當對照組，以減少任何病人因其他特徵，例如整體健康狀況不佳或虛弱等，不能接受治療的影響。使用 AC 主要的優點有 1) 增加兩組的同質性：由於兩組的病人都是接受治療的，雖然一般可用 propensity score matching 或是多變項分析調整等方式來減少治療前病患臨床與人口學表徵的不同，但一般仍有 residual confounding 的問題。採行這種研究設計的方法可增加兩組病患治療前條件的相似度，進而增加統計調整的效率。2) 減少潛在的無法測量的變項引起的干擾 (unmeasured confounding)：除了一般在治療前測量的人口學與疾病基本特徵之外，仍有其他潛在的干擾因子會影響接受治療的機會，例如 Frailty (虛弱) 的程度，與年齡相關的活動力等一般較無法從共病狀況來得知的變數。然而由

於日常的健康狀況與活動度對於接受治療的機會有極高的相關性。透過 Active comparator 的研究設計方式可減低兩組間的差異進一步減少 confounding。

New User 的設計則是增加治療與其他變項在時間點上的可比較性，減少因為治療起始時間不同引起共變項的改變而造成的誤差。New User design 可改善 1) 開始治療時間不同：只納入新接受治療者，可知道所有接受治療者的起始時間，且完整收集開始治療之後的所有資訊。這對於研究治療的不良反應尤其重要。在 prevalent 的使用者中可能早有患者因為副作用而提早中斷治療，錯失這些曾接受過治療卻中斷的人容易低估治療副作用的發生率。2) 可完整調整治療前的共變項，確立治療與其他共變項的時間序：如果治療組中包含了已經接受治療一段時間的病患，由於治療的時間與治療前的資料搜集並不完全，難以釐清疾病的演變是否真的與接受治療有關。而同時使用 active comparator 與 new user design 更可減少潛在的 immortal time bias。

## 可能運用的範圍與實例

Yoshida<sup>5</sup> 利用類風濕性關節炎 Rheumatoid arthritis (RA) 的治療為例，指出將 active comparator, new user design 實際運用於世代研究中的可能性與優點。疾病修飾抗風濕病藥 (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 為重要的類風濕性關節炎治療方式之一。近幾年來，免疫學與基因工程的進步使得除了傳統的化學合成 DMARDs (sDMARDs) 外，有越來越多的 biological DMARDs (bDMARDs) 問世。因次，研究並比較這些生物製劑的效用與其他的不良反應來幫助病人做治療上的選擇顯得特別重要。在這些比較 DMARDs 的研究中，發現治療者在開始治療的前九十天有較高的 severe infection 發生率，這個發生率隨時間變長而下降。因此，研究如果採用 prevalent user design 極有可能錯過在治療初期產生的 severe infection 的病人。此外，一般臨床會將 bDMARDs 作為第一線的用藥，如無法有效控制才會選擇讓病人接受 sDMARDs 的治療。這種用藥的順序可能會造成在做觀察型研究時，發現接受 sDMARDs 的病人都普遍疾病控制不佳。又或是發現 sDMARDs 的病人可能較接受 bDMARDs 的病人壽命較長的現象。但是這可能只是由於這群病人存活到可以接受 sDMARDs，並非治療的真正成效。在這類的情形中，使用 active comparator, new user 設計，將可大幅避免已知的研究偏差。

Active comparator, new user 的研究設計仍有許多重要的問題值得關注。現實的世界中，病患改變治療方式的情形很普遍。此種研究設計可能造成最後剩下的可研究的病人數很少。另一方面，有些狀況中，例如評估疫苗的成效，可能會有市面上並沒有另一個可以有同要效果卻不同的治療可以當作另一個對照組。然而 active comparator, new

user 設計是當前藥物流行病學的研究中較佳的方式，研究者仍鼓勵盡量的在可以運用的情形中採行這個研究方法，以減少觀察型研究裡常發生的誤差。

## References

1. Schneeweiss S, Patrick AR, Stürmer T, Brookhart MA, Avorn J, Maclure M, et al. Increasing levels of restriction in pharmacoepidemiologic database studies of elderly and comparison with randomized trial results. *Med Care*. 2007;45(10 Supl 2):SI31-SI42. doi:10.1097/MLR.0b013e318070c08e.
2. Shah D. Healthy worker effect phenomenon. *Indian J Occup Environ Med*. 2009;13(2):77-79. doi:10.4103/0019-5278.55123.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>. Accessed January 26, 2015.
4. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):915-920. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14585769>. Accessed February 16, 2016.
5. Yoshida K, Solomon DH, Kim SC. Active-comparator design and new-user design in observational studies. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):437-441. doi:10.1038/nrrheum.2015.30.