

國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所



碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy

College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

Febuxostat 和 Allopurinol 之心血管安全性比較：

以傾向分數配對之世代研究

Comparative Cardiovascular Safety of Febuxostat and
Allopurinol: A Propensity Score-Matched Cohort Study

蘇靖晏

Ching-Yen Su

指導教授：沈麗娟 博士、林芳如 博士

Advisor: Li-Jiuan Shen, Ph.D.

Fang-Ju Lin, Ph.D.

中華民國 107 年 7 月

July 2018

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

Febuxostat 和 Allopurinol 之心血管安全性比較：
以傾向分數配對之世代研究

Comparative Cardiovascular Safety of Febuxostat and
Allopurinol: A Propensity Score-Matched Cohort Study

本論文係蘇靖晏君（學號 R05451009）在國立臺灣大學
臨床藥學研究所完成之碩士學位論文，於民國 107 年 7 月 26
日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

沈麗娟

（指導教授）

柯若如

（指導教授）

謝松山

林亮宇

所長：

何麗芳

（簽名）



致謝

完成此份論文和兩年的訓練，首先要感謝兩位指導教授，沈麗娟老師是一位因材施教的教育家，兩年當中讓我有多方嘗試和學習的機會，在研究上和生活中都給予我許多幫助，老師說研究所的學習目標不只是一篇論文研究，我想老師是想教導我們做事、做人和生活，而沈老師本身就是最佳的典範；我同樣非常感謝林芳如老師，花很多時間和我討論研究，也花很多心力為我燉心靈雞湯，老師對於學術研究的細心嚴謹以及對於每一件事情的認真盡心，皆使我相當敬佩。同時，也感謝兩位論文口試委員謝松洲醫師和林亮宇醫師，提供我們重要的臨床經驗與建議，使這項研究更臻完整。

兩年的研究所生活，感謝許多好朋友的陪伴，感謝 R05 同學們相互取暖，也感謝實驗室同學和助理們的照顧。特別想感謝三位學長，第一位是實驗室中的柏全學長，見證了研究過程中的高潮迭起，總能以過來人的身分給予我鼓勵和建議，分享生活中的喜怒哀樂也讓實驗室生活豐富了許多；另外兩位是王睿學長和峰祺學長，能認識兩位學長是參與計畫最大的收穫之一，對於我正面臨的小煩惱總是義不容辭地和我一起想辦法，從不嫌我麻煩或幼稚，而學長們面對困難的態度更讓我很深刻的體悟，勇敢正視、從容處理，是他們教會我重要的一課。

最後，謝謝翊吟助教對臨藥所大家的幫助，因緣際會下成為妳的小幫手但實際上受到妳的照顧更多，聽妳喊我小可愛總是充滿親切感；也謝謝庭瑜一路上的陪伴和照顧，更在我的脅迫下幫我改論文、聽我練習報告，你的努力與腳踏實地在無形中感化了我；最重要的要謝謝我的爸爸、媽媽、弟弟、所有家人和我的啟蒙恩師劉憶玲老師，沒有你們的照料和栽培就沒有我，我會努力，若有一天我能有些小小的成績，那也都是你們成就我的！

我很幸運，兩年不長，但要致謝的人很多，謝謝有你們！

中文摘要



目的：

Febuxostat 和 allopurinol 為痛風及高尿酸血症的首選藥品治療，在藥理學分類上皆屬 xanthine oxidase inhibitors (XOIs)。然而，美國 Food and Drug Administration (FDA) 不良事件通報系統的研究顯示 febuxostat 有潛在較高心血管栓塞不良事件的訊號，而在臨床試驗中也發現病人使用 febuxostat 相較於使用 allopurinol 後有顯著較高的心血管死亡和全死因死亡風險。本研究之目的係探討 febuxostat 使用者相較於 allopurinol 使用者是否增加心血管相關事件和死亡的風險，同時亦分析心血管不良事件是否和 febuxostat 的藥品使用劑量間存在劑量反應效果。

方法：

本研究為一回溯性世代研究，以臺灣全民健康保險資料庫為研究材料。研究納入於 2012 年 4 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日間首次處方 XOIs 的病人，並分為 febuxostat 使用者和 allopurinol 使用者兩組，為平衡兩組病人之基礎特性，以傾向分數、指標日期 (index date)、有無腎功能不全病史和有無使用 benzbromarone 作為配對條件進行 1:1 配對。研究終點為主要心血管事件 (包含心肌梗塞、缺血性中風和心血管相關死亡)、靜脈栓塞、心血管疾病相關住院、心血管相關死亡和全死因死亡，使用 Cox 比例風險模式 (Cox proportional hazards models) 進行統計分析，估計兩組病人發生研究終點之風險比 (hazard ratios, HRs) 和 95% 信賴區間 (confidence intervals, CIs)。本研究亦將 XOIs 使用者之每日平均劑量以定義每日劑量 (defined daily dose, DDD) 表示，分為低劑量 (≤ 0.5 DDD)、中劑量 (> 0.5 DDD, ≤ 1 DDD) 和高劑量 (> 1 DDD) 3 個類別，並以此作為模型中隨時間變化的變數，分析使用中、高劑量 febuxostat 相對於低劑量 febuxostat 發生研究終點事件的 HRs 和 95% CIs。



結果：

在配對後兩組各包含 44,111 位病人，所有共變數在兩組間均平衡。在根據治療 (as-treated) 分析方法中，febuxostat 使用者相較於 allopurinol 使用者有顯著較高的心衰竭住院 (HR=1.22；95% CI：1.13-1.33；兩組事件發生率分別為每 1000 人年 60.1 和 51.0)、心房顫動住院 (HR=1.19；95% CI：1.05-1.36；兩組事件發生率分別為每 1000 人年 23.7 和 20.7) 及心血管相關死亡 (HR=1.19；95% CI:1.03-1.36；兩組事件發生率分別為每 1000 人年 19.2 和 17.2) 發生風險，而在主要心血管事件、靜脈栓塞、心肌梗塞住院、缺血性中風住院及全死因死亡無顯著相關。其中，多項敏感性分析結果均支持 febuxostat 的使用增加心衰竭住院風險這項研究結果。本研究之研究對象接受 febuxostat 或 allopurinol 的平均日劑量分別為 53.1 mg (0.66 DDD) 和 133.3 mg (0.33 DDD)，劑量反應分析結果發現使用中、高劑量的 febuxostat 相較於使用低劑量的 febuxostat，病人發生心血管事件的風險呈階梯式的增高。

結論：

Febuxostat 使用者相較於 allopurinol 使用者有顯著較高的心衰竭住院、心房顫動住院及心血管相關死亡發生風險，尤以增加心衰竭住院風險之結果更具穩健性；此外，febuxostat 的使用劑量和心血管事件風險具劑量反應效果。我們建議臨床決策者在處方 febuxostat 時應追蹤心血管相關症狀和檢驗數值，未來需進一步的研究以了解 febuxostat 增加心血管事件風險之機轉。

關鍵字：

Febuxostat、allopurinol、黃嘌呤氧化酶抑制劑 (xanthine oxidase inhibitors, XOIs)、心血管安全性、藥品不良反應

英文摘要



Objective:

Febuxostat and allopurinol are both xanthine oxidase inhibitors (XOIs) and recommended as the first-line pharmacological therapy for patients with hyperuricemia or gout. However, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System indicated potential signals of febuxostat-associated cardiovascular (CV) thromboembolic events, and one clinical trial suggested a higher rate of all-cause and CV mortality with febuxostat than with allopurinol. This study aimed to assess whether febuxostat, compared to allopurinol, is associated with a higher risk of mortality and CV events. Also, the dose-response effects of febuxostat on the CV outcomes were analyzed.

Methods:

We conducted a retrospective cohort study using the National Health Insurance Research Database (NHIRD) in Taiwan. We identified patients who were first prescribed XOIs between 2012/4/1 and 2015/12/31 and classified them into groups of febuxostat users and allopurinol users. The two groups were 1:1 matched by the propensity score (PS), index date, history of renal impairment and benzbromarone use to balance the patient characteristics. Outcomes of interest were major adverse cardiovascular event (MACE, including myocardial infarction, ischemic stroke, and CV death), venous thromboembolism (VTE), CV-related hospitalization, CV death, and all-cause mortality. Cox proportional hazards models were used to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of the outcomes. In addition, to study the dose-response relationship, mean daily dose of XOIs users were estimated, categorized into low dose (≤ 0.5 defined daily dose, DDD), medium dose (> 0.5 DDD, ≤ 1

DDD), and high dose (>1 DDD), and included as time-dependent variables in the Cox models.



Results:

We included 44,111 patients in each group after matching, and all the covariates were balanced between the two groups. In the as-treated analyses, febuxostat, compared with allopurinol, was associated with a significantly higher risk of heart failure (HR, 1.22; 95% CI, 1.13 to 1.33; incidence, 60.1 vs. 51.0/1000 person-years), atrial fibrillation (HR, 1.19; 95% CI, 1.05 to 1.36; incidence, 23.7 vs. 20.7/1000 person-years), and CV death (HR, 1.19; 95% CI, 1.03 to 1.36; incidence, 19.2 vs. 17.2/1000 person-years). However, a similar risk was found in MACE composite endpoint, VTE, myocardial infarction, ischemic stroke, and all-cause mortality. The elevated risk of heart failure was consistent throughout the main analysis and sensitivity analyses. The mean daily dose of febuxostat users and allopurinol users were 53.1 mg (0.66 DDD) and 133.3 mg (0.33 DDD), respectively. The use of medium- and high-dose febuxostat, compared with low-dose febuxostat, showed a hierarchically increased risk of CV outcomes.

Conclusions:

In the real-world setting, the use of febuxostat, compared with allopurinol, was associated with an increased risk of heart failure, atrial fibrillation, and CV death. The elevated risk of heart failure was found to be robust throughout the analyses. In addition, higher dose of febuxostat may result in a higher rate of CV outcomes. We recommend that health care professionals should carefully assess CV-related symptoms and lab data in their patients when prescribing febuxostat. Further studies are needed to investigate the underlying mechanism of the CV adverse outcomes.

Key words:

Febuxostat, allopurinol, xanthine oxidase inhibitors, cardiovascular safety, adverse drug reaction



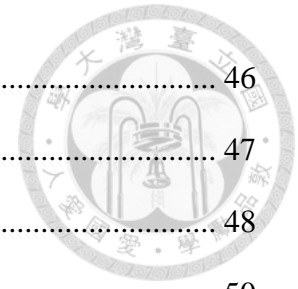
目錄



致謝	i
中文摘要	ii
英文摘要	iv
目錄	vii
圖目錄	x
表目錄	xi
縮寫表	xii
第一章 前言	1
第二章 文獻探討	2
第一節 痛風與高尿酸血症的流行病學	2
第二節 痛風的臨床病程分期及診斷	4
第三節 痛風與高尿酸血症和心血管疾病風險的關係	6
2.3.1 血尿酸濃度和心血管疾病風險	6
2.3.2 血尿酸濃度和研究終點的 U 型相關	9
第四節 降尿酸藥品的使用時機和選擇	11
第五節 XO1 的特性與使用建議	14
2.5.1 Allopurinol 和 Febuxostat 的藥理、藥化與藥動特性	14
2.5.2 Allopurinol 和 Febuxostat 的上市時間和給付規定	15
2.5.3 Allopurinol 和 Febuxostat 的常用劑量及劑量調整建議	16
2.5.4 Allopurinol 和 Febuxostat 的常見副作用	17
第六節 XO1 的使用和心血管疾病風險之文獻回顧	18
第七節 Febuxostat 對於心血管疾病風險的疑慮	21



2.7.1 Febuxostat 短期臨床試驗中心血管相關事件的發現	22
2.7.2 Febuxostat 長期臨床試驗中心血管相關事件的發現	24
2.7.3 Febuxostat 以心血管安全性為研究終點的臨床試驗	25
2.7.4 Febuxostat 相關心血管栓塞不良事件的通報情形	27
第三章 研究目的	28
第四章 研究方法	29
第一節 研究材料	29
第二節 研究設計	30
第三節 研究族群與各項定義	31
4.3.1 研究族群的納入與排除條件	31
4.3.2 追蹤期間定義	33
4.3.3 研究終點定義	35
4.3.4 研究分組及配對	38
4.3.5 背景資料分析與共變數定義	38
第四節 統計分析	41
4.4.1 描述性統計分析	41
4.4.2 傾向分數配對	42
4.4.3 研究終點統計分析	42
第五節 敏感性分析及次族群分析	43
第六節 劑量與效果相關性分析	44
第五章 研究結果	45
第一節 研究族群與背景資料分析	45
5.1.1 研究族群納入與分組	45
5.1.2 配對前族群背景資料分析	45
5.1.3 傾向分數的建立與配對結果	45



5.1.4 配對後族群背景資料分析.....	46
第二節 主要研究結果.....	47
第三節 敏感性分析結果.....	48
第四節 次族群分析結果.....	50
第五節 劑量與效果相關性分析結果.....	51
第六章 討論.....	53
第一節 研究族群與背景資料.....	53
第二節 XOI 的使用與心血管安全性.....	54
6.2.1 XOI 的使用與主要心血管事件.....	54
6.2.2 XOI 的使用與靜脈栓塞.....	55
6.2.3 XOI 的使用與心血管相關住院.....	56
6.2.4 XOI 的使用與心血管相關死亡和全死因死亡.....	57
第三節 Febuxostat 增加心血管風險之可能原因.....	59
第四節 本研究之優點與限制.....	62
6.4.1 研究優點與特色.....	62
6.4.2 研究限制.....	63
第五節 結論與建議.....	64
Figures.....	65
Tables.....	76
參考文獻.....	94

圖目錄



Figure 1. Flow chart of inclusion and exclusion criteria	65
Figure 2. Definitions of study follow-up period	66
Figure 3. Flow chart describing the selection of study population	67
Figure 4. Forest plots of main results and sensitivity analyses	68
Figure 5. Subgroup analyses of MACE composite	69
Figure 6. Subgroup analyses of hospitalization for myocardial infarction	70
Figure 7. Subgroup analyses of hospitalization for ischemic stroke	71
Figure 8. Subgroup analyses of hospitalization for heart failure	72
Figure 9. Subgroup analyses of hospitalization for atrial fibrillation	73
Figure 10. Subgroup analyses of cardiovascular death	74
Figure 11. Subgroup analyses of all-cause mortality	75

表目錄



Table 1. Comparison between allopurinol and febuxostat.....	76
Table 2. Reimbursement criteria of febuxostat.....	77
Table 3. Cardiovascular findings in short-term clinical trials of febuxostat.....	78
Table 4. Cardiovascular findings in long-term clinical trials of febuxostat	79
Table 5. Cardiovascular outcomes related clinical trials of febuxostat	80
Table 6. Definitions of study endpoints.....	81
Table 7. Comorbidities and diagnosis codes.....	82
Table 8. Comedications and ATC drug codes	84
Table 9. Baseline characteristics before and after matching	85
Table 10. Main results (as-treated analytic approach).....	88
Table 11. Sensitivity analysis: used intention-to-treat analytic approach	89
Table 12. Sensitivity analysis: restricted study endpoints to primary diagnosis	90
Table 13. Sensitivity analysis: only included patient from outpatient encounter ...	91
Table 14. Dose-response analyses in febuxostat users	92
Table 15. Dose-response analyses in allopurinol users	93

縮寫表



英文縮寫	英文全名
AF	atrial fibrillation
aHR	adjusted hazard ratio
CI	confidence interval
CV	cardiovascular
DDD	defined daily dose
DVT	deep vein thrombosis
HF	heart failure
HR	hazard ratio
IS	ischemic stroke
ITT	intention-to-treat
MACE	major adverse cardiac events
MI	myocardial infarction
PE	pulmonary embolism
PPV	positive predictive value
PS	propensity score
Q	quartile
sUA	serum uric acid
Std diff	standardized difference
ULT	urate-lowering therapy
VTE	venous thromboembolism
XOI	xanthine oxidase inhibitor

第一章 前言



Febuxostat 和 allopurinol 為痛風 (gout) 及高尿酸血症 (hyperuricemia) 的首選藥品治療^{1,2}，在藥理學分類上皆屬 xanthine oxidase inhibitors (XOIs)，透過抑制 xanthine oxidase 酵素達到減少尿酸 (uric acid) 合成的效果。相較於 1960 年代上市的 allopurinol 歷史悠久³，febuxostat 則在 2008 年起才陸續在世界各國上市⁴⁻⁷，並且於 2012 年 4 月起列為臺灣全民健康保險給付藥品⁸。

整體而言 febuxostat 耐受性良好，罕見類似於 allopurinol 過敏症候群的嚴重副作用；此外，劑量調整上相對容易，不需和 allopurinol 一樣慢慢調整至適當劑量，且使用於輕至中度腎功能不全的病人亦不需調降劑量^{1,9,10}；febuxostat 除了讓對 allopurinol 無法耐受的病人增加一項用藥選擇，另一方面，febuxostat 的降尿酸效果顯著地優於 allopurinol¹¹⁻¹⁵，它的上市是受到期待的。然而，臨床試驗中零星出現的心血管不良事件^{11,13-16}與上市後數筆心血管栓塞不良事件的通報¹⁷，顯示 febuxostat 對於心血管方面的安全性仍需要更進一步的評估。

在美國 Food and Drug Administration (FDA) 要求下執行的 CARES 臨床試驗，發現伴有心血管相關病史的病人使用 febuxostat 相較於 allopurinol 並不會增加主要研究終點事件 (包含心血管事件死亡、心肌梗塞、中風、不穩定型心絞痛以致需進行緊急血管重建術) 發生的風險，但卻顯著增加心血管事件死亡及全死因死亡的發生率¹⁸，美國 FDA 隨即於 2017 年 11 月發布了 febuxostat 的 Drug Safety Communication (DSC) 但卻沒有提供此藥品在使用上的進一步建議¹⁹。

本研究旨在探討在一般的臨床使用之下，febuxostat 是否影響心血管相關事件或死亡事件的發生風險，藉此提供更多關於 febuxostat 的安全性資訊，作為臨床決策之參考。

第二章 文獻探討



第一節 痛風與高尿酸血症的流行病學

痛風為一種常見的關節炎，肇因於血尿酸 (serum uric acid, sUA) 濃度過高，引起尿酸鈉鹽 (monosodium urate) 結晶沉積於關節滑液 (synovial fluid) 中，導致間歇或反覆發作的急性關節炎，以紅、腫、熱、痛作為臨床表現¹。尿酸是嘌呤 (purine) 代謝的最終產物，臨床上以血尿酸濃度大於 6.8 或 7.0 mg/dL 作為高尿酸血症的定義^{1,2,10}。因此，在飲食習慣、生活型態改變等因素下，近年來全世界的痛風盛行率 (prevalence) 和發生率 (incidence) 皆有增加的趨勢^{20,21}。

1993 年至 1996 年一項臺灣營養與健康調查 (Nutrition and Health Survey in Taiwan, NAHSIT) 報告，蒐集 2,754 位男性、2,953 位女性的問卷調查資料及生化資料，並結合病人自我報告及醫師診斷之痛風情形。調查結果發現 19 歲以上的成人男性血尿酸濃度平均值為 6.8 mg/dL、女性為 5.3 mg/dL；高尿酸血症 (以男性血尿酸濃度 >7.7 mg/dL、女性 >6.6 mg/dL 定義) 的盛行率在男性中為 26.1%、女性為 17.0%；若將高尿酸血症以更加嚴格的定義 (以男性血尿酸濃度 >7.0 mg/dL、女性 >6.0 mg/dL 定義) 則男性盛行率為 42.1%、女性為 27.4%；痛風的盛行率在男性中為 3.3%、女性為 1.1%。除性別差異之外，該調查也發現痛風的盛行率和臺灣地域與年齡均有相關性，臺灣山區成人男性痛風盛行率高達 15.3%、女性亦提升至 2.2%；另外，65 歲以上的男性痛風盛行率高達 7.8%、女性亦提升至 2.7%²²。

2005 年至 2008 年再次執行 NAHSIT 的報告顯示，成年人高尿酸血症 (以男性血尿酸濃度 >7.7 mg/dL、女性 >6.6 mg/dL 為定義) 的盛行率在男性中為 21.9%、女性為 9.8%，相較於 1990 年代的調查比例呈下降的趨勢；然而，痛風的盛行率在男性中為 8.4%、女性為 3.0%，相較於 1990 年代的調查比例反而呈上升的趨勢，可能和就醫行為的改變和醫學檢驗的發展使得確診率提升相關。另外，此調查和 1990 年代的調查結果同樣呈現痛風的盛行率在臺灣山區族群與老年族群明顯較高，



其中，臺灣山區男性的痛風盛行率高達 33%^{23,24}。

一項 2012 年發表的臺灣資料庫研究，納入了 132,556 位於 1994 年至 1996 年間無痛風診斷的成年人，接著蒐集這群人於 7 年（自 1996 年至 2002 年）的觀察期間出現痛風的比例，研究中對痛風的偵測使用以下四種定義：一、期間有一次痛風診斷碼 (International Classification of Disease (ICD-9)=274.xx)，當中有 14.0% 的人符合此定義；二、至少有兩次以上就診紀錄同時有痛風診斷及 colchicine 處方，當中有 2.2% 的人符合此定義；三、至少有兩次以上就診紀錄同時有痛風診斷及 colchicine 和降尿酸藥品處方，當中有 1.2% 的人符合此定義；四、滿足條件三並且由風濕疾病科醫師定義，當中僅 0.2% 的人符合此定義。以定義二、三、四偵測到的痛風患者中，平均年齡近 50 歲，且當中有 8 成以上皆為男性²⁵。

另一項 2015 年發表的臺灣資料庫研究，以全人口資料蒐集臺灣於 2005 年至 2010 年間每年的痛風盛行率和發生率，痛風的定義為門診或急診紀錄主診斷為痛風 (ICD-9=274.xx)，盛行率的計算即每年之中有痛風診斷的人數所占之比例，發生率的計算則僅包含該年度前 10 年間皆無痛風診斷而該年度有診斷的人。結果顯示 2010 年時，臺灣之痛風盛行率為 6.24%，當中男性痛風盛行率為 9.34%，女性則為 3.20%；同年度臺灣之痛風發生率為每 1000 人年 2.74，當中男性痛風發生率為每 1000 人年 4.10，女性則為每 1000 人年 1.49。另外，在研究的 6 年期間之內，臺灣的痛風盛行率大致呈穩定狀態，而發生率則有逐年降低的趨勢²⁶。

2010 年，全球疾病負擔 (Global Burden of Disease, GBD) 研究加入了對於痛風這項疾病的評估，並由 Musculoskeletal Disorders and Risk Factors Expert Group 進行痛風之全球負擔的估計。研究結果顯示痛風的全球盛行率為 0.076%，盛行率大於 0.2% 的地區依序為澳大拉西亞 (0.389%)、南拉丁美洲 (0.279%)、北美高收入區 (0.242%) 以及西歐 (0.205%)；臺灣所在的東亞痛風盛行率為 0.059%，亞洲太平洋高收入區則為 0.077%²⁷。比對此研究結果和前述臺灣的研究後不難發現，痛風疾病在臺灣的盛行率明顯高於世界平均值及大部分的地區。



第二節 痛風的臨床病程分期及診斷

痛風的臨床病程分期可分為四個階段，分別為：一、無症狀高尿酸血症 (asymptomatic hyperuricemia)；二、急性痛風關節炎 (acute gouty arthritis)；三、不發作間歇期 (interval gout)；四、慢性痛風石關節炎 (chronic tophaceous gout)^{1,10}。

一、無症狀高尿酸血症：

當病人血尿酸濃度大於 6.8 或 7.0 mg/dL 則判定為高尿酸血症，此階段不需立即使用降尿酸藥品治療，可先從生活習慣調整與飲食控制並每 6 個月追蹤血尿酸濃度。

二、急性痛風關節炎：

多為單一關節發作導致劇烈疼痛，時常於午夜或凌晨時突然發作，若尿酸持續過高並未獲得控制，產生的結晶在關節腔沉積，則發作情形將日漸頻繁。此階段可使用 NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drug)、colchicine、corticosteroid 作為消炎止痛藥品。

三、不發作間歇期：

指兩次急性發作之間的無症狀期，病人第一次發作和第二次發作的間隔時間並不一定，約 61% 的病人在 1 年內復發、約 88% 的病人在 2 年內復發，也有約 4% 的病人終生未再發作。

四、慢性痛風石關節炎：

尿酸鈉鹽的單水合結晶 (monosodium urate monohydrate crystal) 沉積於關節、軟骨、皮下等形成痛風石 (tophus)，病人從第一次發作至痛風石形成平均經過 5 至 6 年。病人於第三、四階段可考慮使用降尿酸藥品作為預防急性發作的療法，一般建議終生服用。

痛風的診斷過去主要採用 1977 年美國風濕病學會 (American College of Rheumatology, ACR) 訂定的標準, 滿足以下 3 項條件中的 1 項以上即診斷為痛風:

1. 關節液中有尿酸鈉鹽結晶; 2. 用化學方法或顯微鏡證實痛風石中有尿酸鈉鹽結晶; 3. 以下臨床條件中符合 6 項以上 (a. 超過 1 次急性關節炎發作、b. 發炎症狀在 1 天內達高峰、c. 單側關節炎發作、d. 患部關節皮膚呈暗紅或紅色、e. 第一跖趾關節疼痛或腫脹、f. 單側第一跖趾關節炎發作、g. 單側跗骨(足踝)關節炎發作、h. 有可疑的痛風石結節、i. 高尿酸血症、j. X 光片檢查顯示不對稱關節腫脹、k. X 光片檢查顯示不伴侵蝕的骨皮質下囊腫、l. 發作時抽關節液微生物培養呈無菌)^{1,28}。

2015 年 ACR 和歐洲對抗風濕性疾病聯盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 更新了痛風的診斷標準 (ACR/EULAR gout classification criteria), 將「發生一次以上關節或黏液囊的腫脹、疼痛或觸痛」訂定為進入診斷流程的條件; 而「在有症狀的關節或黏液囊中出現尿酸結晶或出現痛風石」則可作為診斷的充足條件 (sufficient criteria), 不需再使用評分系統進行評估, 若不符合該項充足條件則以病人的臨床症狀、實驗室檢查、影像學檢查等結果依評分系統進行分數計算, 分數加總後達 8 分以上者即診斷為痛風^{10,29}。



第三節 痛風與高尿酸血症和心血管疾病風險的關係


2.3.1 血尿酸濃度和心血管疾病風險

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 造成的死亡位居全球死亡原因之首位，Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) 的研究報告中顯示，1990 年及 2010 年全球死亡原因排名前兩名的疾病皆為缺血性心臟疾病 (ischemic heart disease) 和中風 (stroke)³⁰。

血尿酸濃度和心血管疾病發生風險之間的關係在數十年前就已經開始受到討論，然而血尿酸濃度的升高可能同時和其他心血管疾病的危險因子有關聯，例如一些代謝性的症候群，包含高三酸甘油脂、高膽固醇、高臀圍比、高身體質量指數 (BMI)、高血糖等。也因此血尿酸濃度究竟僅僅是複雜的人體代謝途徑中的一項指標，又或者是扮演心血管疾病中一項獨立的危險因子，這個議題是近年來許多研究仍持續在探討的³¹。

1980 年代著名的 Framingham Heart Study 即發現了血尿酸濃度和血壓值的正向關係，這項關係在男性或女性族群中均成立，但在女性族群中較為明顯³²。2011 年發表的一項系統性回顧和統合分析的研究探討高尿酸血症是否增加新發性高血壓的發生風險，納入的 18 篇前瞻性世代研究結果皆呈現高尿酸血症會顯著或不顯著地增加高血壓事件的發生風險，經統合分析後高尿酸血症對於發生高血壓事件的危險比 (risk ratio, RR) 為 1.41 (95% CI: 1.23-1.58)，達統計顯著意義，同時也發現血尿酸濃度每上升 1 mg/dL，高血壓事件的發生風險增加 13%，亦達統計顯著意義；此外，該研究亦發現高尿酸血症和高血壓事件的相關性在女性族群中較為顯著、在越年輕的族群中也越為顯著³³，足見近年的文獻和早期的 Framingham Heart Study 在結論上不謀而合。

高尿酸血症造成高血壓發生的風險增加，假說的機轉是高尿酸濃度下會導致人體 renin-angiotensin system (RAS) 的活化，使得腎臟血管對於 angiotensin II 的反



應增加，進而引發血管收縮並造成血壓升高³⁴。毫無疑問地，高血壓是已知的心血管疾病危險因子，血壓值更是用來預測 10 年內動脈粥狀硬化心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的其中一項重要指標，因此，高濃度的血尿酸導致血壓控制不易，提高惡化或新發高血壓的發生率，進而增加心血管疾病的發生風險³⁵，此乃目前已知高尿酸血症可能增加心血管疾病風險的一項間接途徑。

至於高尿酸血症是否扮演心血管疾病中一項獨立的危險因子，二十多年前的 Framingham Heart Study 也做了討論，研究結果雖然發現血尿酸濃度可用於預測冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的發生，不過在多變項分析中，包含了年齡、收縮壓、體重、抽菸、血中膽固醇作為變項，血尿酸濃度在預測冠心病上便失去了統計顯著性³²。

然而，近年也有一些研究發現在特定的病人群中，血尿酸濃度可能影響心血管疾病病人的預後^{31,36}。2012 年 Ndrepepa 等人發表的研究納入 5,124 位急性冠心症 (acute coronary syndromes, ACS) 並進行經皮冠狀動脈介入治療 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的病人，平均年齡約 68 歲，將病人依基礎血尿酸濃度的四分位數分成 4 個組別如下：Q1 (quartile 1), $1.3 \leq \text{sUA} < 5.3 \text{ mg/dL}$; Q2 (quartile 2), $5.3 \leq \text{sUA} < 6.3 \text{ mg/dL}$; Q3 (quartile 3), $6.3 \leq \text{sUA} < 7.5 \text{ mg/dL}$; Q4 (quartile 4), $7.5 \leq \text{sUA} < 18.4 \text{ mg/dL}$ 。結果顯示 Q1 至 Q4 這 4 個組別中 1 年內的死亡率分別為 6.4%、6.2%、5.6%、17.4%，Q4 組相較於 Q1 組之未校正的風險比 (unadjusted hazard ratio) 達 3.05 (95% CI: 2.54-3.67; $p < 0.001$)；另外，該研究亦以多變項線性迴歸模型 (multiple linear regression model) 分析血尿酸濃度和死亡風險的相關性，經心血管相關危險因子、腎功能、發炎狀態等變項校正後，血尿酸濃度和死亡風險具顯著相關性，血尿酸濃度每上升 1 mg/dL，1 年內死亡率增加 12%³⁷。2014 年發表的一項系統性回顧和統合分析的研究發現，較高的血尿酸濃度 (每項研究對於高尿酸濃度的定義不同) 在心衰竭的病人中全死因死亡、心血管相關死亡的發生均顯著較高

³⁸。另外，亦有研究提出在舊有的 Framingham Cardiovascular Risk Score (FCRS) 計算中加入血尿酸濃度這項指標，能提升預測 75 歲以上老年人 10 年內因心血管疾病死亡風險的準確性³⁹。



上述研究說明了以尿酸值作為評估心血管疾病（如急性冠心症、心衰竭）病人或老年人死亡的預測因子也許是可行的，但結果的外推性有限；此外，上述研究皆以單點的基礎血尿酸濃度作為探討的因子，沒有發生研究終點時的血尿酸濃度值，亦無法反映尿酸值隨時間變化的情形。2013 年發表的一項統合分析納入 11 項隨機分派臨床試驗，所有試驗皆包含以心血管事件（心肌梗塞、中風、心衰竭、心血管相關死亡）和全死因死亡作為研究終點的結果，同時亦包含基礎血尿酸濃度數值和發生研究終點時的血尿酸濃度數值，結果顯示血尿酸濃度的變化 (Δ sUA) 和所有研究終點的發生風險皆無相關，雖然這是第一個探討 Δ sUA 和心血管事件發生風險的研究，但這項研究納入的 11 項試驗中僅 3 項為降尿酸藥品的臨床試驗，大部分的試驗目的和尿酸並無直接關係，而研究組和對照組病人間的血尿酸濃度差異以及各組病人的 Δ sUA 皆相當有限，因此不容易反映 Δ sUA 和研究終點間的關聯性⁴⁰。

綜合 2.3.1 之討論，目前研究成果中對於尿酸值和高血壓風險間的相關性是確立的；此外，尿酸值可能可提升預測心血管疾病（如急性冠心症、心衰竭）病人或老年人死亡風險的準確率。然而，尿酸值是否在心血管疾病中扮演一項獨立的危險因子，以及是否能將這樣的結論外推至一般的族群，則尚有討論空間³¹。目前，在心血管疾病的治療指引中，均未將尿酸值、高尿酸血症或痛風列為心血管疾病之危險因子^{35,41}。




2.3.2 血尿酸濃度和研究終點的 U 型相關

雖然大部分的文獻皆以降低血尿酸濃度有助於降低心血管疾病或死亡的發生風險為研究假說，並且以線性模型說明尿酸和研究終點的相關性；然而，尿酸於人體中是最豐富的抗氧化劑，並具有清除自由基的功能⁴²，基於尿酸的生理意義有些研究提出過低的血尿酸濃度反而可能是另一種潛在風險的假說。

一項 2014 年發表的研究使用美國 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 中收集的資料探討血尿酸濃度和心血管相關死亡風險間的關聯性。研究結果顯示在成年男性 (n=5,409) 和女性 (n=5,537) 中，血尿酸濃度和 10 年內心血管相關死亡間的關係經年齡校正後，皆呈非線性的 U 型曲線，男性血尿酸濃度約 4 mg/dL 時有最低的風險，而女性血尿酸濃度約 5.5 mg/dL 時有最低的風險。以男性血尿酸濃度小於 5 mg/dL 者 (低濃度) 和血尿酸濃度 5-7 mg/dL 者 (中濃度) 相比，以及以女性血尿酸濃度小於 4 mg/dL 者 (低濃度) 和血尿酸濃度 4-6 mg/dL 者 (中濃度) 相比，低濃度和中濃度病人 10 年內心血管相關死亡率分別為每 1000 人年 30.0 和 27.6，統計模型經多種定義校正後 adjusted HR 皆大於 1，但未達顯著，可能和低濃度組的樣本數較少相關⁴³。

另一項 2017 年發表的觀察性研究欲減少腎功能對尿酸排除的影響 (因有三分之二的尿酸經由腎臟排除)，因此聚焦於討論在正常腎功能的成年人中，血尿酸濃度和全死因死亡之間的關係，研究納入 1995 年至 2006 年間在國立首爾大學醫院進行例行性健康檢查的 40 歲以上之成年人，且 estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m²，共納入 14,468 位男性和 13,021 位女性，平均年齡 56.4 歲且性別間並無顯著差異，男性和女性平均血尿酸濃度分別 5.7 mg/dL 和 4.2 mg/dL，研究終點為死亡事件 (資料收集至 2013 年 12 月)，平均觀察期 12.3 年。研究結果顯示，在男性族群中以血尿酸濃度 4.1-6.0 mg/dL 者作為參考值，血尿酸濃度 ≤ 4 mg/dL 者有顯著較高的死亡風險 (經校正年齡、身體質量指數、共病症、檢驗數值等之 adjusted HR=1.348; 95% CI: 1.102-1.649)，整體而言死亡率和血尿酸濃度呈



現非線性的 U 型曲線；在女性族群中則未見血尿酸濃度和死亡間的顯著相關性，這項研究中女性整體死亡事件的發生率不及男性之二分之一（男性和女性死亡率分別為 6.9% 和 3.1%）。而再細究男性族群中，血尿酸濃度和「心血管相關死亡」之間的關係，發現血尿酸濃度 ≤ 4 mg/dL 者在單變數模型中有顯著較高的心血管相關死亡風險 (HR=2.339；95% CI：1.421-3.851)，但在多變數模型的校正後則失去了顯著性 (HR=1.661；95% CI：0.991-2.782)⁴⁴。

另外，也有一些較早期的研究針對特定疾病的病人群也觀察到了血尿酸濃度和心血管事件或死亡事件的 U 型（或稱 J 型）相關性，2000 年發表的一項研究發現在納入的 1,720 位原發性高血壓病人中，血尿酸濃度（以四分位數呈現）和心血管事件、致死性心血管事件以及全死因死亡皆呈 U 型相關，以血尿酸值落在 Q2-Q3 的區間（男性為 4.5-5.2 mg/dL，女性為 3.2-3.9 mg/dL）有最低的風險⁴⁵；2004 年發表的一項研究也發現在納入的 146 位長期洗腎病人中，血尿酸濃度和死亡率呈 U 型相關⁴⁶。

綜合 2.3.1 和 2.3.2 之論述，尿酸值過高或過低都可能增加心血管相關事件的風險，但過去的臨床試驗多著重於強調降尿酸藥品能夠使病人之血尿酸濃度降低至小於 6 mg/dL 的達標率（達目標值之病人比例），而非將血尿酸濃度控制於特定的範圍內，是否因為過度降低尿酸而衍伸出其他潛在風險，在臨床上值得更進一步地留意和觀察。

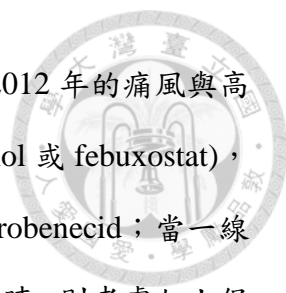


第四節 降尿酸藥品的使用時機和選擇

尿酸降低治療 (urate-lowering therapy, ULT) 建議的使用時機是病人確診為痛風性關節炎後並伴隨有以下幾種情況之一：1. 臨床或影像學檢查有痛風石；2. 發作頻率達每年 2 次以上；3. 慢性腎臟疾病分級 2 以上；4. 曾發生過尿石症 (urolithiasis)。其中，伴有上述 1 或 2 之情況，有最強的證據等級建議開始接受降低尿酸的藥品治療²。關於藥品治療的目標，美國和歐洲的治療指引皆建議血尿酸濃度至少應小於 6 mg/dL，臨床症狀明顯之病人最好能將血尿酸濃度控制在 5 mg/dL 以下，較有助於症狀的改善^{2,47}。

降低尿酸的藥品治療依作用機轉大致分為三大類，分別為抑制尿酸合成藥品、促尿酸排除藥品 (uricosuric agent) 和尿酸分解藥品 (uricolytic agent)。抑制尿酸合成藥品包含 allopurinol 和 febuxostat，兩者在藥理學分類上皆屬於 xanthine oxidase inhibitors (XOIs)，可抑制嘌呤 (purine) 代謝為尿酸途徑中所需的酵素 xanthine oxidase，進而減少尿酸的生成；促尿酸排除藥品包含 probenecid、benzbromarone、sulfapyrazone；尿酸分解藥品則有 pegloticase 和 rasburicase，兩者在藥理機轉上皆可催化 urate oxidase 酵素的作用，促進尿酸氧化為水溶性較好的 allantoin (水溶性約為尿酸的 5 至 10 倍)，提高腎臟排除的效率⁹，當中 rasburicase 主要作為腫瘤科病人預防或治療腫瘤溶解症後群 (tumor lysis syndrome, TLS) 使用，pegloticase 則可用於慢性或難治型的痛風，此藥已於美國、歐洲上市並在痛風治療指引中有相關使用建議，但目前尚未在臺灣上市。

在降尿酸藥品的選擇上，美國和歐洲對於高尿酸的治療策略略有不同，但皆將抑制尿酸合成藥品列為一線、促尿酸排除藥品列為二線^{2,47}；臺灣的診治指引則與歐美有明顯的差異，除了未建議以 XOIs 作為一線藥品治療之外，對於促尿酸排除藥品的建議品項也不相同¹⁰ (美國建議 probenecid、歐洲建議 probenecid 或 benzbromarone、臺灣則建議 benzbromarone 或 sulfapyrazone)。




根據美國風濕病學會 (American College of Rheumatology) 2012 年的痛風與高尿酸血症治療指引，第一線的藥品治療建議使用 XOIs (allopurinol 或 febuxostat)，若 XOIs 為使用禁忌或無法耐受，則替代的第一線藥品治療為 probenecid；當一線使用的 XOIs 調整至最大劑量仍無法達到理想的血尿酸濃度數值時，則考慮加上促尿酸排除藥品 (probenecid 或 off-label 使用 losartan、fenofibrate)，文中特別提到建議的促尿酸排除藥品並不包含 benzbromarone 和 sulfinpyrazone；當併用抑制尿酸合成藥品和促尿酸排除藥品仍無法達到目標時，才考慮使用尿酸分解藥品 pegloticase²。

歐洲對抗風濕性疾病聯盟 (European League Against Rheumatism) 2016 年的痛風治療指引和美國略有不同，第一線藥品治療建議使用 allopurinol；當無法達到治療目標或對 allopurinol 有過敏的紀錄，第二線藥品治療則建議更換為 febuxostat 或促尿酸排除藥品 (probenecid 或 benzbromarone)；當二線藥品仍無法達到治療目標時，則考慮併用抑制尿酸合成藥品和促尿酸排除藥品；同樣地，在併用後仍無法達到目標時，才考慮使用尿酸分解藥品 pegloticase⁴⁷。

臺灣風濕病醫學會 2013 年的痛風與高尿酸血症診治指引提供的藥品治療建議相對較不明確，僅提到 XOIs (allopurinol 或 febuxostat) 為首選，另外亦可使用促尿酸排除藥品 (probenecid、benzbromarone 或 sulfinpyrazone)¹，其中 sulfinpyrazone 在美國和歐洲的治療指引中皆未建議使用，benzbromarone 則在美國的治療指引中未建議使用；同樣是臺灣風濕病醫學會 2016 年的診治指引則未使用「首選」字眼，僅提到雖然歐美國家以 XOIs 為優先治療選擇但國內 allopurinol 的使用較容易引起嚴重藥品過敏問題，因此投予降尿酸藥品之前宜根據病人之肝腎功能及其他背景疾病因素決定最適當之用藥選擇，並且在新的指引中完全未提及 probenecid¹⁰。

Allopurinol 引起的嚴重藥品過敏和 HLA-B*58:01 基因相關，2005 年發表的一項臺灣本土研究以 case-control association 的研究設計證明 HLA-B*58:01 基因和 allopurinol 引起的嚴重皮膚不良反應 (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) 的



相關性，在 51 位使用 allopurinol 發生 SCAR 的病人中有 100% 的病人帶有 HLA-B*58:01 基因，而在 135 位使用 allopurinol 後耐受良好的病人中則僅 15% 的病人帶有 HLA-B*58:01 基因。該研究亦對 93 位健康臺灣人（文獻中稱 Han Chinese）進行基因檢測，發現當中帶有 HLA-B*58:01 基因的盛行率約為 20%，明顯高於其他種族（非洲人約 7%、高加索人約 2-7%、印度人約 8%）⁴⁸，此乃臺灣診治指引未將 allopurinol 列為一線藥品的原因。

另外一項在各國間使用情形差異甚大的藥品為 benzbromarone，benzbromarone 是在臺灣最廣為使用的降尿酸藥品之一，但卻未在美國的治療指引中被建議使用，且亦不復存在於美國市場上，原因追溯至 2003 年時，由於數個潛在因使用 benzbromarone 引起猛爆性肝炎的個案引起關注，Sanofi-Synthelabo 藥廠主動在美國（此後美國市場上即無 benzbromarone 可供使用）和部分歐洲國家下架 benzbromarone。然而，後續針對下架 benzbromarone 是否符合風險效益依舊存在諸多討論，因為此藥的降尿酸效果佳、副作用輕微，甚至對於經 allopurinol 或 probenecid 治療效果不佳的病人都有不錯的療效，而 benzbromarone 引起的肝毒性報告發生率相當低，甚至低於一些仍存在市場上的藥品⁴⁹。因此，benzbromarone 依舊在其他國家包括日本、中國和臺灣被廣泛地使用，目前在臺灣尚未有藥品引起嚴重肝炎的案例報告⁵⁰。

而針對另外兩項藥品，sulfipyrazone 和 probenecid 雖在臺灣治療指引中提及，然而根據臺灣本土文獻顯示，使用這兩藥的病人數從 1999 年起即持續遠低於 allopurinol 和 benzbromarone 的使用人數⁵¹。另一方面，probenecid 雖然在歐、美治療指引中被建議使用，但治療地位次於 XOIs 或與 XOIs 合併使用，近年來降尿酸的藥品選擇以 XOIs 為主，probenecid 使用於高尿酸血症的臨床實用性急遽下降，現今已較少使用⁵²。



第五節 XO1 的特性與使用建議

本節討論之 allopurinol 和 febuxostat 之特性及比較，整理於 Table 1；febuxostat 給付規定及修正情形整理於 Table 2。

2.5.1 Allopurinol 和 Febuxostat 的藥理、藥化與藥動特性

Allopurinol 和 febuxostat 在藥理學分類上同屬 xanthine oxidase inhibitors (XOIs)，可抑制嘌呤 (purine) 代謝為尿酸途徑中所需的酵素 xanthine oxidase，進而減少尿酸的生成，為痛風及高尿酸血症治療指引中建議的首選降尿酸藥品。

在化學結構上，allopurinol 為以 purine 結構為基礎的化合物，febuxostat 則無 purine 結構。因此，相較於 allopurinol，febuxostat 對於其他參與 purine 和 pyrimidine 代謝的酵素較無影響⁵³；而兩者截然不同的化學結構，也使得兩藥在藥物動力學和藥效學上均有所差異⁵⁴。

在藥物動力學方面，allopurinol 約 70% 會經由肝臟代謝，主要代謝產物為具活性的 oxypurinol 並且大多經由腎臟排除 (約 80%)，其餘則由糞便排除；雖然 allopurinol 本身之半衰期僅 1 至 2 小時，然而其代謝物 oxypurinol 之半衰期可長達 12 至 30 小時，故每天只需服用一次。Febuxostat 主要經由肝臟代謝；藥品的排除途徑腎臟 (49%) 和糞便 (45%) 約占各半；半衰期僅 5 至 8 小時，但使用頻次仍為每日一次⁹。



2.5.2 Allopurinol 和 Febuxostat 的上市時間和給付規定

相同機轉的 allopurinol 和 febuxostat 上市時間差異甚大，allopurinol 於 1966 年即得到美國 Food and Drug Administration (FDA) 的許可³並廣泛地使用於痛風或高尿酸血症病人的治療；febuxostat 則相隔約 40 年後問世，歐洲 European Medicines Agency (EMA) 及美國 FDA 分別於 2008 年和 2009 年核准^{4,5}，日本 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) 亦於 2011 年初核准⁶，臺灣食品藥物管理署則於 2011 年 5 月核准⁷，並於 2012 年 4 月 1 日起納入全民健康保險給付⁸。

臺灣核准 allopurinol 之適應症為「痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症」，febuxostat 之適應症則為「治療慢性痛風患者的高尿酸血症。不建議用於無症狀的高尿酸血症者」⁷。Febuxostat 自 2012 年 4 月 1 日納入健保給付後，最初限用於慢性痛風患者之高尿酸血症，且曾使用過 allopurinol 及 benzbromarone 治療反應不佳或曾使用過 benzbromarone 治療反應不佳但對 allopurinol 有不耐受性⁵⁵；給付規定於 2014 年 3 月 1 日修正，痛風病人使用過 benzbromarone 治療反應不佳（不必使用過 allopurinol）即可使用 febuxostat，若同時有慢性腎臟病或肝硬化共病症者則可直接使用⁵⁶；2016 年 8 月 1 日再將給付規定放寬，具尿酸性腎臟結石或尿酸性尿路結石者亦可直接使用 febuxostat⁵⁷。

由上述內容可見，febuxostat 從納入健保給付至今，除了特殊病人之外，慢性痛風患者均需在曾經使用過 benzbromarone 後才可使用 febuxostat，此項給付規定與美國、歐洲之治療指引的藥品選擇建議並不一致。



2.5.3 Allopurinol 和 Febuxostat 的常用劑量及劑量調整建議

Allopurinol 使用於一般正常腎功能的病人，劑量範圍為每日 100-800 mg，起始劑量建議由每日 100 mg 開始^{1,2,9,10,47,58}，每經過 2 至 5 週能調升劑量直至達到血尿酸目標值，常用劑量為每日 300 mg，而在適當監測下每日超過 300 mg 的劑量是可行的²，若每日劑量大於 300 mg 則仿單建議可分次給予，且每日最大劑量不超過 800 mg⁵⁸。Allopurinol 使用於腎功能不全的病人，建議依肌肝酸廓清率 (creatinine clearance, CrCl) 進行腎功能劑量調整^{1,9,10,58}，起始劑量不可超過每日 100 mg，慢性腎臟疾病 (chronic kidney disease, CKD) 分級 4 或更嚴重的病人建議以每日 50 mg 作為起始劑量，並同樣以每 2 至 5 週的頻率逐步調升劑量²，對於 CrCl=10-20 mL/min 的病人建議劑量為每日 200 mg，對於 CrCl=3-10 mL/min 的病人建議劑量為每日不超過 100 mg，對於 CrCl<3 mL/min 的病人則建議每次給藥劑量 100 mg 並拉長給藥間隔時間^{9,58}。

相較於 allopurinol 的劑量範圍區間很大，febuxostat 的常用劑量就單純許多，使用於一般正常腎功能的病人，起始劑量為每日 40 mg，2 週後血尿酸值仍未達標則可增加為每日 80 mg。^{1,9,10,59} 使用於腎功能不全的病人，輕度至中度腎功能不全 (CrCl=30-89 mL/min) 者不需調整劑量，對於 CrCl=15-29 mL/min 的病人建議劑量為每日不超過 40 mg；此外，輕度至中度肝功能不全 (Child-Pugh 分級 A 或 B) 以及老年人均不需調整劑量^{9,59}。



2.5.4 Allopurinol 和 Febuxostat 的常見副作用

一般而言，allopurinol 的耐受性佳，副作用的發生率低，然而服用 allopurinol 所引起的 allopurinol 過敏症候群 (allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS) 仍受到廣泛的關注和討論，雖然 AHS 的發生率僅約千分之一，但症狀表現從輕微的皮膚搔癢、紅疹至嚴重的 Steven-Johnson syndrome (SJS)、毒性表皮溶解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN) 均可能發生，甚至發展成全身性的嚴重不良反應，包含肝、腎功能異常、嗜酸性粒細胞增多等，AHS 可能導致病人發生嚴重的共病症以致必須住院治療，甚至死亡 (AHS 造成的死亡率約 20-25%)^{1,2,9,10}。

近年來隨著人們對基因體學的認識，研究中發現帶有 HLA-B*58:01 基因的人在使用 allopurinol 後有較高的機率發生嚴重 AHS^{1,2,10,47}，因此臺灣的痛風治療指引建議醫師在處方 allopurinol 之前得先檢測病人是否帶有 HLA-B*58:01 基因^{1,10}；美國的治療指引則是最強的證據等級建議特定的次族群在開始使用 allopurinol 前應進行 HLA-B*58:01 基因檢測，包含慢性腎臟疾病 (chronic kidney disease, CKD) 分級 3 或更嚴重的韓國人，以及所有的漢民族和泰國人無論腎功能狀況均建議事前檢測²，臺灣本土 HLA-B*58:01 基因檢測資料如本章第三節所述。


Febuxostat 同樣也是耐受性良好的藥品，出現副作用的比例亦不高，常見的副作用包含噁心等腸胃症狀 (發生率約 1.1-1.3%)、皮膚紅疹 (發生率約 0.5-1.6%) 和關節痛 (發生率約 0.7-1.1%)，此外建議觀察心血管疾病徵象及檢測肝功能指數，在目前的文獻報告中 febuxostat 很少發生和前述 AHS 一樣由藥品引起的嚴重過敏症候群。可能和 febuxostat 相關的嚴重藥品不良事件為心血管方面的安全性，此部分亦為本篇論文的研究重點，有關於 febuxostat 和心血管疾病風險的文獻探討詳見本章第七節。



第六節 XOI 的使用和心血管疾病風險之文獻回顧


如同本章第三節之討論，高尿酸濃度可能間接或直接造成心血管疾病風險的增加，xanthine oxidase inhibitors (XOIs) 的使用除了能減少尿酸生成外，同時可能透過以下機轉達到對心血管的保護作用：嘌呤 (purine) 經由 xanthine oxidase 酵素催化代謝成尿酸，此代謝過程的同時會產生活性氧化物質 (reactive oxygen species, ROS)，ROS 過量的情況下會減少一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的製造，進而引起內皮細胞功能異常，造成血管收縮、血小板活化、平滑肌增生等作用，引起動脈粥狀硬化、血栓、高血壓等疾病的發生；XOIs 抑制了 xanthine oxidase 酵素對於該代謝途徑的催化，減少 ROS 的製造，因此可能降低後續相關心血管疾病的發生風險^{60,61}。

臨床上使用 XOIs 是否具有心血管保護功能近年來亦有許多討論，2018 年發表的一項系統性回顧和統合分析的研究共納入 91 篇 XOIs 和對照組 (未接受 XOIs 治療或接受安慰劑) 相比的隨機分派臨床試驗，分析 XOIs 的使用是否如上述機轉的推論般具心血管保護功能，蒐集終點事件包含主要心血管事件 (心血管相關死亡、心肌梗塞、不穩定型心絞痛以致需進行緊急血管重建術、中風)、死亡、心血管相關死亡、急性缺血性心臟疾病、中風、高血壓、心衰竭、心律不整和 TCE (total adverse cardiovascular event, 發生上列任何事件或靜脈、動脈、週邊微血管栓塞)、嚴重 TCE (需住院、危及生命或死亡的 TCE)；結果發現 purine-based XOIs (包含 allopurinol 和 oxypurinol, 主要為 allopurinol) 的使用者相較於對照組有顯著較低的急性缺血性心臟疾病、新發或惡化高血壓、TCE、嚴重 TCE 之發生率，勝算比 (odds ratio, OR) 落在 0.38 (95% CI: 0.17-0.83) 至 0.59 (95% CI: 0.46-0.76) 之間；然而，這些結果未見於 non-purine based XOIs (包含 febuxostat 和 toproxostat, 主要為 febuxostat) 的使用者，non-purine based XOIs 的文獻數量有限 (僅 19 篇)，統計結果之 OR 有很大的 95% 信賴區間⁶¹。



另外一項 2017 年發表的系統性回顧和統合分析研究則是納入研究對象為具有已知心血管疾病的隨機分派臨床試驗，納入的 8 篇文獻中 7 篇的研究組為 allopurinol、1 篇為 oxypurinol，對照組同樣為未接受 XOIs 治療或接受安慰劑，研究觀察的終點事件為死亡；然而，這 8 篇臨床試驗中在死亡這項研究終點的原始分析即有不一致的趨勢（但均未達統計上之顯著結果），其中 5 篇結果認為使用 allopurinol 能降低死亡率，但是其中 2 篇樣本數最大的研究結果卻認為對照組有較低的死亡率；統合分析的結果，對於有已知心血管疾病的病人，使用 purine-based XOIs（包含 allopurinol 和 oxypurinol，主要為 allopurinol）相較於對照組發生死亡事件的 OR 為 0.84 (95% CI：0.48-1.47)⁶⁰。

而近年來亦有一些觀察性世代研究討論 XOIs 的使用是否能降低心血管事件發生的風險，但同樣地，並沒有得到一致的結果^{62,63}。兩項研究為分別來自美國和丹麥的資料庫研究，皆納入高尿酸血症的病人，並且在計算傾向分數（propensity score，PS）後以 1：1 的比例將 XOIs 的使用者和未使用降尿酸藥品的高尿酸血症病人進行配對^{62,63}；在美國的研究中定義 XOIs 使用者可能使用 allopurinol 或 febuxostat，相對於對照組發生心血管疾病（定義為心肌梗塞、冠心血管重建術、中風或心衰竭）的風險比（hazard ratio，HR）為 1.16 (95% CI：0.99-1.34)，以病人基礎尿酸值校正後之 HR 為 1.10 (95% CI：0.74-1.64)，皆未達統計上之顯著意義，該篇研究討論到可能是因為觀察期較短、病人服藥順從性不佳或其他干擾因子，導致該研究並未看到 XOIs 的心血管保護效果⁶²；丹麥的研究中定義 XOIs 使用者均為 allopurinol 使用者，相較於對照組發生心血管疾病（定義為心肌梗塞、中風或心血管相關死亡）的 HR 為 0.99 (95% CI:0.91-1.08)，以 PS 模型中所有變項校正後之 HR 為 0.89 (95% CI:0.81-0.97)，同時，全死因死亡之 HR 無論校正前後皆顯著小於 1（校正前 HR=0.81，校正後 HR=0.68），得到 allopurinol 的使用能降低高尿酸血症病人發生心血管疾病或任何原因死亡風險的結論⁶³。



而臺灣的研究者也同樣以健保資料庫進行一項觀察性世代研究，納入新診斷痛風的病人並排除曾經有嚴重心血管或腦血管疾病的病人，接著將研究族群分為 allopurinol 使用者和非 allopurinol 使用者兩組後進行 1：1 的配對，但和前述兩項外國研究不同的是此研究的對照組（非 allopurinol 使用者）中有 69% 的病人有使用促尿酸排除藥品（因為臺灣並未將促尿酸排除藥品列為二線藥品），其中 benzbromarone 占 66%；研究結果經未平衡之共變數校正後顯示，allopurinol 使用者相較於對照組發生冠心疾病 (HR=1.41；95% CI：1.10-1.79)、高血壓性心臟疾病 (HR=1.34；95% CI：1.18-1.53)、心衰竭 (HR=1.52；95% CI：1.17-1.98) 的風險均顯著較高。相較於前述兩項研究的對照組病人並未接受其他降尿酸藥品治療，此篇研究的對照組病人中則有 69% 使用降尿酸藥品，不僅未見 allopurinol 的心血管保護效果，反而還差於對照組⁶⁴。

綜合本節，目前的研究對於使用 XOIs 是否能降低心血管疾病的發生風險、甚至是降低死亡率均尚未有足夠的證據回答⁶⁰；而 allopurinol 和 febuxostat 雖分類為相同藥理機轉，但是否同樣對於心血管具有保護功能皆有待更進一步的研究。



第七節 Febuxostat 對於心血管疾病風險的疑慮

自 2005 年至 2010 年間，數個較具規模的第 3 期臨床試驗中觀察到 febuxostat 使用者在藥品使用後，少數個案發生心血管不良事件^{11,13-15}，然而儘管有零星事件的發生卻也無法推知該不良事件是否真與 febuxostat 的使用相關以及是否具臨床意義；自 2009 年 2 月 febuxostat 獲得美國 FDA 許可至 2011 年第 4 季為止，近 2 年的期間，FDA 陸續收到 21 件 febuxostat 相關的心血管栓塞不良事件通報，分析結果顯示 febuxostat 與心血管栓塞事件可能存在相關性¹⁷。

直至 2018 年的 CARES 臨床試驗，納入尿酸值過高且伴有心血管相關病史的痛風病人作為試驗對象，試驗結果顯示 febuxostat 相較於 allopurinol 並不會增加主要研究終點事件（包含心血管事件死亡、心肌梗塞、中風、不穩定型心絞痛以致需進行緊急血管重建術）發生的風險，但卻顯著增加心血管事件死亡及全死因死亡的發生率¹⁸，美國 FDA 發布了 febuxostat 的 Drug Safety Communication (DSC) 但卻沒有提供更多藥品使用上的建議¹⁹。

本節整理 febuxostat 短期和長期臨床試驗中對於心血管相關事件的發現、febuxostat 以心血管安全性為臨床試驗終點的結果，以及美國 FDA 收到關於 febuxostat 使用相關心血管栓塞不良事件的通報情形。




2.7.1 Febuxostat 短期臨床試驗中心血管相關事件的發現

Febuxostat 短期臨床試驗中對於心血管相關事件的發現詳細整理於 Table 3。

和大部分的新藥相同，febuxostat 經歷過一連串的臨床試驗，這些臨床試驗皆納入年齡介於 18 至 85 歲且有高尿酸血症（血尿酸濃度 ≥ 8 mg/dL）和痛風診斷的病人，並且以服藥後達到血尿酸濃度小於 6 mg/dL 的病人比例（即尿酸值達標率）做為主要研究終點¹¹⁻¹⁶。2005 年發表的 TMX-00-004 第 2 期臨床試驗，納入 153 位病人、觀察期間僅 4 週，便初步證明了每日服用 febuxostat 40 mg、80 mg 或 120 mg 的降尿酸效果均顯著地優於安慰劑；但該試驗中病人數不多且觀察期間較短，因此並無心血管相關的發現¹²。

同樣於 2005 年發表的 FACT 第 3 期臨床試驗，在試驗中採用了較高劑量的 febuxostat，將納入的 760 位病人隨機分派至 3 個組別，分別為 febuxostat 80 mg 組、febuxostat 120 mg 組和 allopurinol 300 mg 組，試驗觀察期間延長為 52 週，結果顯示病人使用 febuxostat 80 mg 或 120 mg 後的尿酸值達標率均顯著地優於使用 allopurinol 300 mg 的病人；然而，在該試驗中 febuxostat 組出現兩個因為發生心血管事件而死亡的案例，當中 1 位發生鬱血性心衰竭（congestive heart failure, CHF）、1 位發生心臟驟停（cardiac arrest）¹¹。

接著，於 2008 年發表的 APEX 第 3 期臨床試驗共納入 1,072 位病人，觀察期間為 28 週，再次驗證了 FACT 試驗中的結果，febuxostat 的使用者的尿酸值達標率顯著地優於 allopurinol 或安慰劑的使用者；在本項試驗中除了觀察到 febuxostat 組相較於 allopurinol 組和安慰劑組有稍微較高比例的病人發生嚴重心血管不良事件之外，同時有 3 位 febuxostat 組的病人在試驗期間因為心血管疾病而退出試驗，當中 1 位發生冠心動脈疾病（coronary artery disease, CAD）、1 位發生急性冠心症（acute coronary syndrome, ACS）、1 位發生心肌梗塞（myocardial infarction, MI）¹³。



2010 年發表的 CONFIRMS 第 3 期臨床試驗是 febuxostat 問世以來最大型的臨床試驗，共納入 2,269 位病人，觀察期間為 6 個月，該試驗除了下修 febuxostat 的使用劑量為 40 mg 和 80 mg 之外，也著重於評估 febuxostat 使用者相較於 allopurinol 使用者發生心血管不良事件的情形；結果顯示 febuxostat 40 mg 的降尿酸效果不劣於 allopurinol 300 mg，而 febuxostat 80 mg 的降尿酸效果則優於 allopurinol 300 mg；此外，針對心血管不良事件的評估則分為 APTC (antiplatelet trialists collaboration，包含心肌梗塞、中風和心血管相關死亡) 心血管事件和 non-APTC 心血管事件，結果顯示 APTC 事件的發生率在 febuxostat 組和 allopurinol 組間並無不同，而 non-APTC 事件的發生率則在 febuxostat 組中有略高於 allopurinol 組的情況，但皆屬於微小的差異，並無統計顯著意義¹⁵。

上述觀察期間較短 (<1 年) 的臨床試驗中，觀察到 febuxostat 使用者在藥品使用後，少數個案發生心血管不良事件，然而也許受限於觀察期間不夠長或者事件的發生率不高，因此儘管有零星事件的發生卻也無法推知該不良事件是否真與 febuxostat 的使用相關以及是否具臨床意義。



2.7.2 Febuxostat 長期臨床試驗中心血管相關事件的發現

Febuxostat 長期臨床試驗中對於心血管相關事件的發現詳細整理於 Table 4。

回顧觀察期間較長 (>1 年) 的臨床試驗是否會有較具意義的心血管相關發現。首先，2009 年發表的 FOCUS 第 2 期臨床試驗觀察期間長達 5 年，該試驗為 TMX-00-004 第 2 期臨床試驗解盲後 (open-label) 的延長試驗，FOCUS 試驗起初納入 116 位病人使用 3 種劑量的 febuxostat (40 mg、80 mg、120 mg)，但有 58 位 (50%) 病人未完成 5 年試驗，其中 38 位在試驗開始後第一年便已經停藥，停藥的主要原因為個人因素 (22 位)、其次為發生不良事件 (13 位)；至試驗開始後第 5 年時，病人使用 febuxostat 後尿酸值達標率為 93% (58 人中有 54 人達標)；觀察試驗中發生的嚴重不良事件，共有 6 位 (5%) 病人發生嚴重心臟疾病 (serious cardiac disorders)，當中 5 位發生心房顫動 (atrial fibrillation, AF)、1 位發生房室傳導阻滯 (atrioventricular block, AV block)¹⁶。

同樣於 2009 年發表的 EXCEL 第 3 期臨床試驗觀察期間則是長達 40 個月，該試驗為 FACT 和 APEX 兩項第 3 期臨床試驗解盲後的延長試驗，共將病人分為 febuxostat 80 mg (649 人)、febuxostat 120 mg (292 人) 和 allopurinol 300 mg (145 人) 三個組別；值得一提的是該試驗中分配至 febuxostat 組的 941 位病人中共有 10 位於試驗期間死亡，且當中有 6 位的死亡原因和心血管疾病相關¹⁴。

雖然在試驗觀察期間延長之後，似乎觀察到較多使用 febuxostat 後發生心血管相關不良事件的案例，特別是在 EXCEL 試驗中出現 6 個心血管相關的死亡個案，但是仍無法有足夠的證據推論 febuxostat 和心血管不良事件的相關性。一項統合分析合併上述第 3 期臨床試驗 (FACT、APEX、CONFIRMS 和 EXCEL)，分析使用 febuxostat 相較於使用 allopurinol 發生 APTC (antiplatelet trialists collaboration, 包含心肌梗塞、中風和心血管相關死亡) 心血管事件的風險，分析結果顯示危險比 (risk ratio, RR) 為 1.69 (95% CI: 0.54-5.34)，未達統計上之顯著意義⁶⁵。



2.7.3 Febuxostat 以心血管安全性為研究終點的臨床試驗

Febuxostat 以心血管安全性為臨床試驗終點之結果詳細整理於 Table 5。

有鑑於過去一連串臨床試驗中，febuxostat 使用者時有出現嚴重心血管不良事件的案例，但又缺乏對於此藥品不良反應因果推論的證據，因此基於對心血管相關安全性的顧慮，美國 Food and Drug Administration (FDA) 和歐洲 European Medicines Agency (EMA) 皆要求執行臨床試驗以評估 febuxostat 於心血管方面的安全性，因此有了 CARES 和 FAST 這兩個大型的第 3 期臨床試驗分別於美國和歐洲進行收案⁵⁴，目前美國的 CARES 試驗結果已正式發表，歐洲的 FAST 試驗則是已完成收案但結果尚未發表。

CARES 第 3 期臨床試驗自 2010 年起開始在美國收案並於 2018 年 3 月發表於新英格蘭雜誌 (New England Journal of Medicine, NEJM)，納入 50 歲以上的男性和 55 歲以上的女性，納入的病人除了有痛風診斷和尿酸大於 7 mg/dL 之外，同時必須有心血管疾病的相關病史，一共有 6,190 位病人被隨機分派接受 febuxostat 40 mg 或 allopurinol 300 mg，試驗觀察期間中位數為 32 個月、最長觀察期間為 85 個月，研究的主要終點為一複合指標 (composite endpoint，包含心血管事件死亡、心肌梗塞、中風、不穩定型心絞痛以致需進行緊急血管重建術)，結果顯示使用 febuxostat 相較於使用 allopurinol 的風險比 (hazard ratio, HR) 為 1.03 (95% CI: 0.87-1.23)，未達統計上之顯著意義，但是在其他次要終點中卻發現單看心血管事件死亡的 HR 為 1.34 (95% CI: 1.03-1.73)，全死因死亡事件的 HR 為 1.22 (95% CI: 1.01-1.47)，皆達統計上之顯著意義^{18,66}。

由於 CARES 試驗是由美國 FDA 要求執行，因此在 CARES 結果正式發表於 NEJM 之前，美國 FDA 於 2017 年 11 月時便率先以 Drug Safety Communication (DSC) 的形式公告該試驗的重要發現，但並未提供進一步的藥品使用建議，僅建議醫療照護者在決定讓病人繼續使用 febuxostat 或新處方 febuxostat 給病人使用時應考量

這項安全性的訊息，而民眾若對使用此藥有疑慮的話應告知自己的醫療照護者，切勿擅自停藥，最後鼓勵所有醫療照護者和用藥民眾進行藥品不良事件與副作用通報¹⁹。



另外一項 FAST 第 3 期臨床試驗則是自 2011 年起開始在英國和丹麥收案，試驗結果尚未正式發表，該試驗病人的納入條件為年齡 60 歲以上，已經因為伴有症狀的高尿酸血症而在使用 allopurinol，並且同時具有 1 個以上的心血管相關的危險因子，該試驗為非盲性試驗 (open-label)，將病人分為 febuxostat 組 (以 80 mg 為起始，若尿酸控制不佳可增加至 120 mg) 和 allopurinol 組 (設定 allopurinol lead-in phase，調整至能控制尿酸的適當劑量)，預計兩組各納入 2,853 人，試驗觀察期間預計達平均 3 年，主要研究終點為 APTC (antiplatelet trialists collaboration，包含心肌梗塞、中風和心血管相關死亡) 心血管事件，該研究目前已完成收案，但研究結果尚未發表⁶⁷。



2.7.4 Febuxostat 相關心血管栓塞不良事件的通報情形

一項 2013 年發表的研究，使用美國 FDA 的不良事件通報系統 (Adverse Event Reporting System, AERS) 分析 febuxostat 的使用是否和心血管栓塞事件 (cardiovascular thromboembolic event) 相關¹⁷。分析的時間即從 2009 年 2 月 febuxostat 獲得 FDA 許可至 2011 年第 4 季為止，搜尋的藥品名稱包含 Uloric (febuxostat 之商品名) 和 febuxostat，搜尋的心血管栓塞事件常用名稱 (preferred terms) 包含 deep vein thrombosis、pulmonary embolism、stroke、myocardial infarction、coronary artery occlusion 等共 31 個。

研究使用 Bayesian statistics within the neural network architecture (BCPNN) 分析藥品和不良事件之間的相關性，該方法需要蒐集的參數包含特定藥品的通報數量、特定不良事件的通報數量、特定藥品合併特定不良事件的通報數量以及該通報系統資料庫中的總通報數量，以 BCPNN 計算出 information component (IC) 值，若 IC 值為正值代表這項藥品不良事件出現在通報資料庫的機率高於統計上對於該資料庫中的估計情形，當 IC 值的 95% 信賴區間下界 (以 $IC_{0.025}$ 表示) 大於 1，則代表特定藥品與特定不良事件可能存在相關性。

AERS 於研究期間共有 990,948 筆不重複的通報資料，使用 febuxostat 的通報資料共 86 筆，心血管栓塞事件的通報資料共 3,460 筆，febuxostat 相關的心血管栓塞事件通報資料共 21 筆，以 BCPNN 計算出之 IC 值為 4.75、 $IC_{0.025}$ 為 4.09，顯示 febuxostat 與心血管栓塞事件可能存在相關性，但並不能夠做因果關係的推論。

細究 21 筆 febuxostat 相關的心血管栓塞事件通報資料，病人平均年齡 64 歲，通報事件主要為死亡及住院 (開始或延長)，當中 10 位病人的通報內容有心肌梗塞 (myocardial infarction, MI)，其次是 7 位有肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)，3 位有深部靜脈血栓 (deep vein thrombosis, DVT)；PE 和 DVT 是過去在臨床試驗中較少被觀察到的事件，在透過通報系統進行的研究中我們多得到此項訊息。

第三章 研究目的



由於第二章第七節所討論之臨床試驗納入、排除條件多，研究結果僅適用於試驗中定義的族群，外推性相對較不足，且所有的大型臨床試驗皆以白人種族為主，包括 CARES 臨床試驗。此外，美國 FDA 的藥品不良事件通報系統收到的通報資料中有多筆和 febuxostat 使用相關的靜脈栓塞事件 (venous thromboembolism, VTE)，包含肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 和深部靜脈血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 造成住院甚至死亡的通報案例¹⁷，而靜脈栓塞的發生雖然在臨床試驗中有進行評估，但發生率較其他重大心血管事件低，因此臨床試驗中能提供的訊息亦相當有限。

正因為 febuxostat 對於心血管的安全性仍需要更多的評估，加上臺灣特殊的全民健康保險給付環境以及國內對於降尿酸藥品的使用情形和國際上有許多不同之處，顯現本土藥品安全性資料的重要。

綜合上述，本觀察性研究之目的如下：

1. 探討 xanthine oxidase inhibitors (XOIs) 使用者在使用 febuxostat 或 allopurinol 後是否在心血管相關事件的發生率或死亡率上有所差異，分析 febuxostat 和心血管不良事件或死亡事件的相關性。
2. 分析本研究所探討之心血管不良事件或死亡事件是否和 febuxostat 的藥品使用劑量存在劑量反應 (dose-response) 效果。

第四章 研究方法



第一節 研究材料

本研究利用衛生福利資料科學中心發行的健保資料庫 (National Health Insurance Research Database, NHIRD) 之 2008 年至 2015 年全人口檔進行資料分析，全人口檔涵蓋我國全民健保所有承保人資料，檔案內容包含期間全國承保人之門診處方及治療明細檔 (H_NHI_OPDTE，以下簡稱 OPDTE 檔)、門診處方及治療醫令明細檔 (H_NHI_OPDTO，以下簡稱 OPDTO 檔)、住院處方及治療明細檔 (H_NHI_IPDTE，以下簡稱 IPDTE 檔)、住院處方及治療醫令明細檔 (H_NHI_IPDTO，以下簡稱 IPDTO 檔)、藥局處方及治療明細檔 (H_NHI_DRUGE，以下簡稱 DRUGE 檔)、藥局處方及治療醫令明細檔 (H_NHI_DRUGO，以下簡稱 DRUGO 檔)、承保檔 (H_NHI_ENROL，以下簡稱 ENROL 檔) 和死因統計檔 (H_OST_DEATH，以下簡稱 DEATH 檔)。

我國全民健保納保率已達 99.6%，以健保資料庫全人口檔作為研究材料，其資料具全國代表性⁶⁸。



第二節 研究設計

本研究為一回溯性之觀察性研究 (retrospective observational study)，採用世代研究 (cohort study) 之設計，以 xanthine oxidase inhibitors (XOIs，包含 febuxostat 和 allopurinol) 藥品的新使用者為研究對象，並依病人之基本特性將 febuxostat 使用者和 allopurinol 使用者進行配對，觀察病人在藥物使用後發生心血管事件的風險。

選擇以 allopurinol 作為評估 febuxostat 心血管安全性對照藥品，理由包含以下三項原因：一、febuxostat 和 allopurinol 為目前臺灣全民健保給付的唯二 XOIs；二、febuxostat 和 allopurinol 皆為痛風及高尿酸血症治療指引中建議的首選降尿酸藥品^{1,2}；三、由於過高的血尿酸濃度可能直接或間接增加心血管疾病發生的風險^{31-37,39}，因此選擇 allopurinol 作為活性對照 (active comparator) 能夠減少適應症偏誤 (confounding by indication) 對研究終點造成的影響。



第三節 研究族群與各項定義

4.3.1 研究族群的納入與排除條件

納入與排除病人之流程圖詳見 Figure 1。納入之族群為 2012 年 4 月 1 日 (健保開始給付 febuxostat) 至 2015 年 12 月 31 日間首次使用 XOIs 之病人。以 febuxostat 使用者為研究組、allopurinol 使用者為對照組，定義第一筆 XOIs 使用起始日為研究組病人之指標日期 (index date)。

(一) 納入條件

1. 2012 年 4 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日間處方過 1 次以上 febuxostat 或 allopurinol。

定義：病人在 2012 年 4 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日間，於 OPDTE 檔、DRUGO 檔或 IPDTE 檔中有至少 1 筆 febuxostat (ATC 藥品代碼：M04AA03) 或 allopurinol (ATC 藥品代碼：M04AA01) 藥品使用紀錄，排除用藥明細點數小計 (TOTAL_DOT 或 ORDER_DOT 欄位) 為 0 的資料，並以第一筆藥品使用紀錄之起始日期作為 index date。

每筆藥品之起始日期定義如下：門診 OPDTE 檔中案件分類 (CASE_TYPE 欄位) 為 08 者，表示為慢性病連續處方箋之第二次或第三次領藥，藥品起始日期定義為治療結束日期 (TREAT_END_DATE 欄位)；其餘案件分類 (CASE_TYPE 欄位) 不為 08 者，則定義藥品起始日期為就醫日期 (FUNC_DATE 欄位)；藥局檔之藥品起始日期定義為 DRUGO 檔中之調劑日期 (DRUG_DATE 欄位)，住院檔之藥品起始日期定義為 IPDTE 檔中之入院日期 (IN_DATE 欄位)。



(二) 排除條件

1. 年齡小於 20 歲。

定義：病人於 index date 時之年齡未滿 20 歲，以病人 index date 之西元年和出生日期之西元年相減，數值未大於 20。

2. Index date 前即使用過 febuxostat 或 allopurinol。

定義：病人於 index date 前 1 年內，於 OPDTE 檔、DRUGO 檔或 IPDTE 檔中有任何 febuxostat 或 allopurinol 之使用紀錄。

3. 併用 febuxostat 和 allopurinol。

定義：病人於 index date 當日同時有 febuxostat 和 allopurinol 之處方或領藥紀錄。

4. 血液腫瘤之診斷。

定義：病人於 2011 年 4 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日間，於 OPDTE 檔或 IPDTE 檔中有任何血液腫瘤 (ICD-9-CM 診斷代碼：200.xx-208.xx) 之診斷紀錄。

篩選出符合上述納入、排除條件之病人後，依病人 index date 時的用藥為 febuxostat 或 allopurinol，分為 febuxostat 新使用者組和 allopurinol 新使用者組。




4.3.2 追蹤期間定義

主要分析採用根據治療 (as-treated) 分析方法，詳見 Figure 2。追蹤病人自 index date 起，直到：(1) 病人停止用藥，(2) 更換研究組別，(3) 發生研究終點事件，(4) 死亡，(5) 2015 年 12 月 31 日研究結束。

停止用藥設定 30 天之寬限期 (grace period)，即病人使用研究藥品之兩筆領藥紀錄間隔 (前一筆之藥品使用終止日至後一筆之藥品使用起始日) 若大於 30 天則視為停止用藥，資料設限 (censored) 在寬限期結束日 (即前一筆之藥品使用終止日加 30 天)；更換研究組別則定義為在寬限期結束日前開始使用另一項之研究藥品 (即前一筆之藥品使用終止日加 30 天內開方另一藥品)，資料設限在更換組別後的藥品使用起始日。

以 30 天作為寬限期的假設，主要考量以下兩項因素：第一，參考數篇文獻報告痛風病人使用 allopurinol 的平均藥品持有率 (medication possession ratio, MPR) 介於 60 至 70% 之間^{69,70}，在國內健保慢性病領藥常見天數為 30 日，加上 20 日之處方寬限期則藥品持有率為 60% ($30/50 \times 100\% = 60\%$)；第二，考量國內連續處方籤至多可提前 10 日領藥，因此病人若提前領藥，則病人手邊藥品可涵蓋的日期應超過申報資料中的藥品迄日，基於這項考量再加上 10 日之處方寬限期。故以 30 日 ($20+10=30$) 作為寬限期之假設。

為了確定病人自 index date 起是否連續使用研究藥品，我們合併門診檔、藥局檔及住院檔進行用藥資料蒐集和整理。在彙整 OPDTE 檔、DRUGO 檔和 IPDTE 檔中研究對象使用 febuxostat 和 allopurinol 的所有用藥紀錄後，將前述三個檔案分別和 OPDTE 檔、DRUGO 檔和 IPDTE 檔進行串檔，接著先排除用藥明細點數小計 (TOTAL_DOT 或 ORDER_DOT 欄位) 為 0 的資料。



每筆用藥紀錄之起迄日定義如下：門診 OPDTE 檔中案件分類 (CASE_TYPE 欄位) 為 08 者，表示為慢性病連續處方箋之第二次或第三次領藥，藥品使用起始日定義為治療結束日期 (TREAT_END_DATE 欄位)；其餘案件分類 (CASE_TYPE 欄位) 不為 08 者，則定義藥品使用起始日為就醫日期 (FUNC_DATE 欄位)；藥品使用終止日定義為藥品起始日加上 OPDTE 檔中之給藥日份 (DRUG_DAY 欄位) 減 1。藥局檔紀錄之藥品使用起始日定義為 DRUGS 檔中之調劑日期 (DRUG_DATE 欄位)；藥品使用終止日定義為調劑日期加上 DRUGS 檔中之給藥日份 (DRUG_DAY 欄位) 減 1。住院檔紀錄之藥品使用起始日定義為 IPDTE 檔中之住院日期 (IN_DATE 欄位)；藥品使用終止日定義為 IPDTE 檔中之出院日期 (OUT_DATE 欄位)。



4.3.3 研究終點定義

本研究之研究終點如下所列，以心血管相關事件為主，各項研究終點之疾病診斷碼及死因碼詳見 Table 6。

(一) 主要心血管事件 (major adverse cardiac events, MACE composite endpoint)

包含心肌梗塞 (myocardial infarction, MI) 相關之住院事件、缺血性中風 (ischemic stroke, IS) 相關之住院事件、心血管相關死亡 (cardiovascular death, CV death)。MI 和 IS 定義為於 IPDTE 檔中的任何診斷碼 (ICD9CM_1 至 ICD9CM_5 欄位) 有相對應之疾病診斷碼，並以入院日期 (IN_DATE 欄位) 作為研究終點的發生日；CV death 則定義為於 DEATH 檔中之死因分類 (ICD10 欄位) 有相對應的死因碼，並以死亡日期 (D_DATE 欄位) 作為研究終點的發生日。

定義 MI 及 IS 之 International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) 診斷碼參考以臺灣健保資料庫進行確效的文獻，分別以 410.xx 定義 MI 以及 433.xx 和 434.xx 定義 IS，偵測兩項疾病的陽性預測值 (positive predictive value, PPV) 分別達 0.88 和 0.89^{71,72}。

定義 CV death 的 ICD-9-CM 診斷碼則參考一項澳洲的確效文獻⁷³及一項以臺灣健保資料庫研究痛風病人和心血管疾病風險的文獻⁷⁴，使用較廣泛的定義偵測心血管疾病相關的死亡事件，ICD-9-CM 診斷碼為 390 至 459，相對應之 ICD-10-CM 診斷碼則為 I00 至 I99，澳洲的確效研究顯示敏感性 (sensitivity) 為 0.84、特異性 (specificity) 為 0.95、陽性預測值為 0.86⁷³。



(二) 靜脈栓塞事件 (venous thromboembolism, VTE)

包含肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 和深部靜脈血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 相關之住院事件，定義為於 IPDTE 檔中的任何診斷碼有相對應之疾病診斷碼，並以入院日期作為研究終點的發生日。

關於 PE 和 DVT 的 ICD-9-CM 診斷碼之定義在回顧多項臺灣的研究後發現，各項研究對於 PE 的定義較為一致，普遍使用 415.1x；然而在 DVT 的定義上則有所差異，包含 451.xx 和 453.xx 之下的不同細項⁷⁵⁻⁷⁹。接著回顧一項美國的確效文獻，該研究顯示針對 DVT 診斷最常使用的診斷碼為 451.1x 及 453.8x 且有較高的確效率⁸⁰；另一項美國的確效研究則顯示針對中風的病人使用「451.1x, 451.2x, 451.81, 451.9x, 453.1x, 453.2x, 453.8x, 453.9x」作為偵測 DVT 共病症的診斷碼，敏感性為 0.66、特異性為 0.99、陽性預測值為 0.72⁸¹；同時，兩項確效研究中所評估的 DVT 相關診斷碼亦有高度的一致性。由於國內文獻對於 DVT 的定義並無一致性，因此本研究採用「451.1x, 451.2x, 451.81, 451.9x, 453.1x, 453.2x, 453.8x, 453.9x」作為偵測 DVT 的診斷碼。

(三) 心血管疾病相關住院事件 (hospitalization for cardiovascular events)

各項心血管疾病相關住院事件將「個別」蒐集資料進行分析，包含心肌梗塞 (myocardial infarction, MI)、缺血性中風 (ischemic stroke, IS)、心衰竭 (heart failure, HF) 和心房顫動 (atrial fibrillation, AF)。若 IPDTE 檔中的任何診斷碼有相對應之疾病診斷碼則定義為因上述疾病而住院，並以入院日期作為研究終點的發生日。

MI 及 IS 之 ICD-9-CM 診斷碼和前述重大心血管事件中使用的定義相同；HF 之 ICD-9-CM 診斷碼參考一項系統性回顧研究，顯示以出院主診斷碼 428.xx 偵測 HF 有最佳的特異性和陽性預測值 (介於 0.84-1.00)⁸²；AF 之

ICD-9-CM 診斷碼參考另一項系統性回顧研究，顯示大部分的研究皆以診斷碼 427.31 偵測 AF 並且有相當不錯的陽性預測值（介於 0.70-0.96，中位數 0.89)⁸³。



(四) 心血管相關死亡事件 (cardiovascular death, CV death)

若 DEATH 檔中之死因分類有相對應的死因碼則定義為 CV death，並以死亡日期作為研究終點的發生日。心血管相關死亡之 ICD-10-CM 診斷碼和前述主要心血管事件中使用的定義相同。

(五) 全死因死亡事件 (all-cause mortality)

若 DEATH 檔中有任何一筆資料紀錄則定義為全死因死亡事件，並以死亡日期作為研究終點的發生日。



4.3.4 研究分組及配對

將符合納入、排除條件之病人分為 febuxostat 新使用者和 allopurinol 新使用者兩組後，為降低兩組病人間因為基本特性差異對研究結果造成的影響，因此依 4.3.5 所列之共變數，計算兩組病人於 index date 時之傾向分數 (propensity score, PS)，並依以下條件進行 1:1 的配對：(1) 病人之 index date 為 2014 年 2 月 28 日前或 2014 年 3 月 1 日後，(2) 病人有無腎功能不全之病史，(3) 病人有無 benzbromarone 之用藥史，(4) 傾向分數。共變數定義於 4.3.5 詳述之，統計方法則於 4.4.2 詳述之。

4.3.5 背景資料分析與共變數定義


背景資料分析之變項包含以下三大類，資料蒐集期間為 index date 前 365 日內 (包含 index date)。下列變項亦同時作為計算傾向分數之共變數。

(一) 基本資料

包含年齡、性別以及 index date 為 2014 年 2 月 28 日前或 2014 年 3 月 1 日後 (此共變數設定的原因為健保署於 2014 年 3 月 1 日修正對 febuxostat 的給付規定，如 Table 2)。年齡定義為 index date 之西元年和出生日期之西元年相減；性別定義為身分證字號性別。

(二) 共病症

本研究使用之疾病診斷碼詳見 Table 7。主要包含和心血管及內分泌代謝相關之疾病，由 International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) 疾病診斷碼進行共病症識別，資料撈取範圍包含



OPDTE 檔和 IPDTE 檔中所有主、次診斷碼，若病人於 index date 前 365 日內某項疾病有「兩次門診診斷」或「一次住院診斷」紀錄即定義為具有該項共病症，唯痛風 (gout) 變項因所有納入之病人皆有使用 XOIs 藥品，因此設定僅需有「一次門診或住院診斷」即定義為有該項共病症。

心血管相關共病症包含：心肌梗塞 (myocardial infarction, MI)*、其他缺血性心臟疾病 (other ischemic heart disease)、心衰竭 (heart failure, HF)*、心肌病 (cardiomyopathy)、心律不整 (cardiac arrhythmias)*、瓣膜性心臟疾病 (valvular heart disease, VHD)*、短暫性腦缺血發作 (transient ischemic attack)、缺血性中風 (ischemic stroke, IS)、出血性中風 (hemorrhagic stroke, HS)、肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)、深部靜脈血栓 (deep vein thrombosis, DVT)、周邊血管疾病 (peripheral vascular disease, PVD)*、高血壓 (hypertension, HTN)*。

內分泌代謝相關共病症包含：痛風 (gout)、糖尿病 (diabetes mellitus, DM)*、高血脂 (hyperlipidemia)、肥胖 (obesity)*、甲狀腺疾病 (disorders of thyroid gland)。其他共病症則包含：腎功能不全 (renal impairment)*、肝臟疾病 (liver disease)*、固態腫瘤 (solid malignancy)*、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、消化性潰瘍疾病 (peptic ulcer disease)*。

上述共病症所使用之診斷碼主要 (有*標示者) 參考一項以 ICD-9-CM 定義共病症的研究⁸⁴；IS、PE、DVT 同時為本研究觀察終點，診斷碼之使用經文獻回顧，詳見 4.3.3；其餘共病症之診斷碼則依 ICD-9-CM 相對應之疾病名稱判斷及參考相關疾病研究題材中經常使用之代碼後訂定。



(三) 併用藥品

本研究使用之藥品代碼詳見 Table 8。主要包含和痛風發作、降低尿酸相關以及心血管相關之用藥，由 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 藥品代碼進行併用藥品識別，資料撈取範圍包含 OPDTO 檔、DRUGO 檔及 IPDTO 檔中相關藥品使用紀錄。

痛風發作及降低尿酸相關用藥包含：nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)、colchicine、systemic corticosteroids、benzbromarone、probenecid、sulfipyrazone。

心血管相關用藥包含： α -blockers、 β -blockers、calcium channel blockers (CCBs)、angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) / angiotensin receptor blockers (ARBs) / aliskiren、diuretics、Vaughan Williams class I or class III antiarrhythmic agents、digoxin、nitrate、anticoagulants、aspirin、antiplatelets other than aspirin、statins、fibrates、antihyperglycemic agents、insulins。

上述藥品分類先由 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 網站中提供的 2018 年 ATC/DDD Index⁸⁵ 進行搜索，初步挑選出符合該藥品分類的所有單、複方產品之 ATC 代碼，接著和健保署提供的健服用藥品項檔案 (使用 2018 年 2 月 25 日更新之版本)⁸⁶ 進行比對，保留該檔案中的亦存在的 ATC 代碼作為併用藥品識別。



第四節 統計分析

本研究使用 SAS 9.4 版套裝軟體進行資料處理及統計分析。

4.4.1 描述性統計分析

研究組和對照組間之背景資料以標準化差異 (standardized difference, 公式中以符號 d 表示) 表示組間差異, 針對連續變項以下列公式計算:

$$d = \frac{\bar{x}_{study} - \bar{x}_{control}}{\sqrt{\frac{s_{study}^2 + s_{control}^2}{2}}}$$

其中, \bar{x}_{study} 和 $\bar{x}_{control}$ 分別代表研究組和對照組樣本中連續變項的平均數 (mean); s_{study}^2 和 $s_{control}^2$ 分別代表研究組和對照組樣本中連續變項的變異數 (variance)。針對兩個類別之類別變項以下列公式計算:

$$d = \frac{\hat{p}_{study} - \hat{p}_{control}}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{study}(1 - \hat{p}_{study}) + \hat{p}_{control}(1 - \hat{p}_{control})}{2}}}$$

其中, \hat{p}_{study} 和 $\hat{p}_{control}$ 分別代表研究組和對照組樣本中兩個類別之類別變項的盛行率 (prevalence) 或平均數 (mean)。

標準化差異用於比較兩組間的變項是否存在差異, 相較於 p 值檢定易受樣本數大小而造成顯著或不顯著的結果, 標準化差異並不受樣本數大小的影響。通常以 0.1 作為標準化差異的臨界值判定兩組間是否存在差異, 若兩組間變項的數值或比例之 $|\text{standardized difference}| < 0.1$ 則視為沒有顯著差異^{87,88}。



4.4.2 傾向分數配對

將 4.3.5 定義之共變數以邏輯斯迴歸模型 (logistic regression model) 建立傾向分數 (propensity score, PS), 傾向分數為介於 0 和 1 之間的數值, 可視為病人接受研究組藥品 (febuxostat) 治療的機率, 數值愈接近 1 表示接受 febuxostat 治療的機率愈高, 愈接近 0 則代表接受 allopurinol 治療的機率愈高。

配對方法採用最鄰近配對 (nearest-neighbor matching, NNM)⁸⁹, 以隨機的順序將 PS 最接近的研究組病人和對照組病人進行配對, 傾向分數相同時則隨機選取^{87,90}。同時, 設定誤差容忍值 (caliper distance) 限制傾向分數的差異需小於設定的閾值方可配對, 本研究以傾向分數的 logit 之 0.2 倍標準差作為誤差容忍值^{90,91}。

4.4.3 研究終點統計分析

研究終點的分析將每位病人的追蹤時間納入考量, 使用 Cox 比例風險模式 (Cox proportional hazard model) 進行分析, 計算研究終點之風險比 (hazard ratio, HR) 與 95% 信賴區間 (confidence interval, CI)。統計分析採用雙尾檢定, 設定型一誤差 (type I error) 為 0.05, 當分析結果 p 值小於 0.05 則視為達統計上之顯著差異。



第五節 敏感性分析及次族群分析

(一) 敏感性分析 (sensitivity analysis)

為檢查研究結果的穩健性 (robustness)，執行以下敏感性分析：

1. 使用意圖治療 (intention-to-treat, ITT) 分析方法進行研究終點分析。
2. 更改研究終點的定義為僅蒐集住院資料的主診斷碼。
3. 更改研究納入條件為僅納入首筆 febuxostat 或 allopurinol 處方於門診開立的病人。

(二) 次族群分析 (subgroup analysis)

為確認研究藥品的使用在不同次族群中是否存在一致的效果，對研究終點進行以下次族群分析，分析結果經病人所有基礎特性的共變數校正後，呈現各次族群分組類別的校正風險比 (adjusted hazard ratio, aHR) 與 95% 信賴區間 (confidence interval, CI)，並以相關性 p 值 (p value for interaction) 呈現該分組變項和治療效果 (treatment effect) 間的相關性^{92,93}：

1. 年齡小於 65 歲或 65 歲以上
2. 性別為男性或女性
3. 有無腎功能不全病史
4. 有無糖尿病病史、有無高血壓病史、有無高血脂病史
5. 有無缺血性心臟疾病病史
6. 有無缺血性中風或短暫性腦缺血發作病史
7. 有無心衰竭病史



第六節 劑量與效果相關性分析

為了解藥品使用劑量和研究終點的相關性，執行劑量反應分析 (dose-response analysis)，自 index date 算起每間隔 1 個月計算該月中有藥品處方日的每日平均劑量，將每日平均劑量依定義每日劑量 (defined daily dose, DDD)⁸⁵ 分為低劑量 (≤ 0.5 DDD)、中劑量 (> 0.5 DDD, ≤ 1 DDD) 和高劑量 (> 1 DDD) 3 個類別，並以此作為 Cox 比例風險模式中隨時間變化的變數 (time-varying variable)，分析使用中、高劑量相對於低劑量發生研究終點事件的風險比與 95% 信賴區間；同時，也呈現經病人所有基礎特性的共變數校正後之校正風險比與 95% 信賴區間。

此劑量反應分析之目的乃是為了了解藥品使用劑量與研究終點的相關性，然而腎功能亦是影響藥品使用劑量的因素之一，因此我們排除有腎功能不全病史的病人，僅針對無腎功能不全病史的病人進行劑量反應分析。

每日平均劑量的計算將 OPD TO 檔、DRUGO 檔和 IPD TO 檔中的藥品處方資料和健保署提供的健保用藥品項檔案 (使用 2018 年 2 月 25 日更新之版本)⁸⁶ 進行串檔，以用藥明細點數小計 (TOTAL_DOT 或 ORDER_DOT 欄位) 除以藥品使用時相對應的藥品單價後得到該筆用藥紀錄的藥品顆數，以藥品顆數乘上藥品成分含量後再除以用藥天數，即得該筆用藥紀錄之每日平均劑量。

第五章 研究結果



第一節 研究族群與背景資料分析

5.1.1 研究族群納入與分組

依 4.3.1 詳述之定義篩選研究族群，結果如 Figure 3。初步納入自 2012 年 4 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日間處方過 1 次以上 febuxostat 或 allopurinol 的病人共 397,314 位，排除 3,166 位年齡未滿 20 歲者、114,145 位非新使用者、332 位同時併用兩藥者、9,248 位於研究期間有任何血液腫瘤診斷紀錄者，共得 270,423 位 XOIs 之新使用者，依病人 index date 時之用藥為 febuxostat 或 allopurinol 分為 febuxostat 新使用者 (共 56,262 位) 和 allopurinol 新使用者 (共 214,161 位)。

5.1.2 配對前族群背景資料分析

配對前背景資料分析結果詳見 Table 9。配對前的背景資料顯示 XOIs 的使用者以男性為主，兩組中男性比例均占 7 成以上；整體而言，febuxostat 新使用者相較於 allopurinol 新使用者的年齡較大 (平均年齡分別為 65.9 歲和 58.3 歲)、共病症較多、併用藥較多，大部分的變項於兩組的分布比例皆存在統計上之顯著差異 (即 $|\text{standardized difference}| \geq 0.1$)；其中，兩組在 index date 和腎功能不全病史這兩個項目上有特別明顯不平衡的現象。

5.1.3 傾向分數的建立與配對結果

依所有 XOIs 新使用者於 index date 時之背景資料建立模型後計算傾向分數，配對前 febuxostat 新使用者 (共 56,262 位) 的傾向分數平均值為 0.4686、中位數為 0.4732，配對前 allopurinol 新使用者 (共 214,161 位) 的傾向分數平均值為 0.1396、中位數為 0.0541。

依 4.3.4 詳述之配對條件進行 1:1 配對後，兩組分別留下 44,111 位進行後續研究終點之分析，配對後 febuxostat 新使用者的傾向分數平均值為 0.4013、中位數為 0.3929，配對後 allopurinol 新使用者的傾向分數平均值為 0.3789、中位數為 0.3753。

5.1.4 配對後族群背景資料分析

配對後背景資料分析結果詳見 Table 9。配對後兩組間的背景資料於所有變項中均無統計上之顯著差異 (即 $| \text{standardized difference} | < 0.1$)，平均年齡約 64 至 65 歲、以男性為主 (約 74%)，大多數的研究對象 index date 落在 2014 年 3 月 1 日後 (約 82.5%)；缺血性心臟疾病 (包含心肌梗塞和其他) 是比例最高的心血管共病症，兩組分別為 24.5% 和 22.3%；此外，有相當比例的 XOIs 使用者有「三高」慢性病及使用相關的藥品，高血壓患者約占 7 成，糖尿病患者約占 3.5 成，高血脂患者約占近 4 成；有痛風診斷的病人約占近 6 成。



第二節 主要研究結果

主要研究結果詳見 Table 10。主要研究結果使用 as-treated 分析，febuxostat 組的追蹤時間平均約 200 天（不同研究終點間略有不同）、中位數約 120 天，allopurinol 組的追蹤時間平均約 160 天、中位數 85 天；其中，在 as-treated 分析下，febuxostat 組因為停藥和更換為使用 allopurinol 而停止追蹤的比例約為 52% 和 1.6%，而 allopurinol 組因為停藥和更換為使用 febuxostat 而停止追蹤的比例約為 67% 和 6.4%，顯示 febuxostat 使用者的用藥連續性相對較佳。

Cox 比例風險模式分析結果顯示，使用 febuxostat 相較於使用 allopurinol 會顯著增加心衰竭住院 (HR=1.22；95% CI：1.13-1.33；兩組事件發生率分別為每 1000 人年 60.1 和 51.0)、心房顫動住院 (HR=1.19；95% CI：1.05-1.36；兩組事件發生率分別為 1000 人年 23.7 和 20.7 每)、心血管相關死亡 (HR=1.19；95% CI：1.03-1.36；兩組事件發生率分別為每 1000 人年 19.2 和 17.2) 的發生風險。而主要心血管事件、靜脈栓塞、心肌梗塞住院、缺血性中風住院及全死因死亡的風險則與 febuxostat 的使用無顯著相關，當中除了缺血性中風住院以外的研究終點 HR 均大於 1，但未達統計上之顯著意義。



第三節 敏感性分析結果

主要分析結果與本節所述三項敏感性分析之結果，整理並繪製森林圖 (forest plot) 如 Figure 4。

(一) 使用意圖治療 (intention-to-treat, ITT) 分析方法進行研究終點分析之結果

使用 ITT 分析方法之分析結果詳見 Table 11。在 ITT 的分析結果中，febuxostat 組的追蹤時間平均約 380 天 (不同研究終點間略有不同)、中位數約 340 天，allopurinol 組的追蹤時間平均約 450 天、中位數約 430 天。Cox 比例風險模式分析結果和主要分析結果趨勢均相同，唯結果之顯著性略有變化。ITT 分析結果同樣顯示 febuxostat 的使用相較於 allopurinol 會顯著增加心衰竭住院、心房顫動住院、心血管相關死亡的風險；除此之外，主要心血管事件亦從原先的不顯著增加風險變為顯著增加風險 (HR=1.08; 95% CI: 1.01-1.15); 心肌梗塞住院 (HR=1.13; 95% CI: 1.00-1.29) 和全死因死亡 (HR=1.04; 95% CI: 0.99-1.09) 的 HR 雖仍為未達統計上之顯著意義，但 95% 信賴區間的下界皆相當接近 1。

(二) 更改研究終點定義為僅蒐集住院資料的主診斷碼之結果

更改研究終點定義之分析結果詳見 Table 12。此敏感性分析僅影響和住院診斷碼蒐集相關的研究終點事件，並不影響心血管相關死亡和全死因死亡的研究結果。當研究終點事件的定義縮限為僅參考住院主診斷碼後，事件的發生率均明顯降低，但心衰竭住院在此敏感性分析中仍得到同樣顯著的結果 (HR=1.38; 95% CI: 1.21-1.58; 兩組事件發生率分別為每 1000 人年 24.3 和 18.2)，且使用 febuxostat 相較於使用 allopurinol 對於心衰竭住院的增加風險從主要結果中的 22% 增至 38%; 而心房顫動住院則因為大多非紀錄於住院主診

斷碼欄位，因此在此敏感性分析中發生率大幅降低，分析結果失去統計上之顯著意義 (HR=1.33；95% CI：0.77-2.29；兩組事件發生率分別為每 1000 人年 1.4 和 1.1)。



(三) 更改研究納入條件為僅納入首筆 XOI 處方於門診開立的病人之結果

更改研究納入條件之分析結果詳見 Table 13。此敏感性分析僅納入首筆 XOI 處方於門診開立的病人，和主要分析使用相同的配對條件重新配對後，兩組各有 39,949 位病人進行後續研究終點之分析。由於門診病人之整體健康狀態相對較穩定，因此所有研究終點之發生率均較主要研究結果低，特別在心血管疾病相關死亡、全死因死亡這兩項研究終點有最明顯的差異。心衰竭住院 (HR=1.24；95% CI：1.14-1.35；兩組事件發生率分別為每 1000 人年 57.4 和 48.0) 和心房顫動住院 (HR=1.24；95% CI：1.08-1.42；兩組事件發生率分別為每 1000 人年 22.3 和 18.8) 在此敏感性分析中仍得到同樣顯著的結果；而心血管相關死亡則因事件發生率大幅降低，因此分析結果未達統計上之顯著意義 (HR=1.10；95% CI：0.92-1.32；兩組事件發生率分別為每 1000 人年 11.9 和 10.9)。



第四節 次族群分析結果

除了靜脈栓塞事件因事件數過少，導致次族群分析結果信賴區間過大而無意義之外，本研究對其他七項研究終點事件皆整理了次族群分析的結果，七項研究終點事件之次族群分析結果詳見 Figure 5 至 Figure 11。分析結果顯示和研究終點最有相關性的次族群分類包含「有無腎功能不全病史」和「有無高血脂病史」。

有無腎功能不全病史會顯著影響病人接受 febuxostat 或 allopurinol 治療後發生研究終點事件的風險（即影響 treatment effect），受此次族群分類影響的研究終點包含主要心血管事件（相關性 p 值=0.01）、心衰竭住院（相關性 p 值=0.01）、心血管相關死亡（相關性 p 值=0.02）和全死因死亡（相關性 p 值=0.01），且從分組後的 aHR 可看出有無腎功能不全病史對不同研究終點之影響有一致的方向性，使用 febuxostat 相較於使用 allopurinol 發生研究終點的 aHR 在有腎功能不全病史的族群中相對較低，而在無腎功能不全病史的族群中則相對較高。

有無高血脂病史亦會顯著影響病人接受 febuxostat 或 allopurinol 治療後發生研究終點事件的風險，受此次族群分類影響的研究終點包含主要心血管事件（相關性 p 值=0.01）、缺血性中風住院（相關性 p 值=0.02）、心房顫動住院（相關性 p 值=0.03）和心血管相關死亡（相關性 p 值=0.03），且從分組後的 aHR 可看出有無高血脂病史對不同研究終點之影響亦有一致的方向性，使用 febuxostat 相較於使用 allopurinol 發生研究終點的 aHR 在有高血脂病史的族群中相對較高，而在無高血脂病史的族群中則相對較低。

另外，有無糖尿病病史顯著影響病人接受 febuxostat 或 allopurinol 治療後發生心房顫動住院的風險（相關性 p 值=0.01），然此次族群分類對 treatment effect 造成的影響在其他研究終點中並未觀察到。



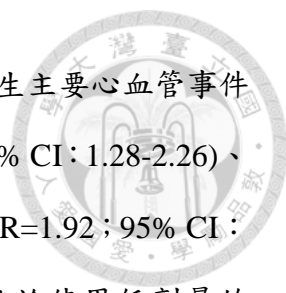
第五節 劑量與效果相關性分析結果

Febuxostat 和 allopurinol 之劑量反應分析結果詳見 Table 14 和 Table 15。根據 WHO 定義之 defined daily dose (DDD)，febuxostat 80 mg=1 DDD，allopurinol 400 mg=1 DDD。首先，在按月整理研究族群使用研究藥品的每日平均劑量後發現，在開始用藥的第一個月中，febuxostat 使用者之每日平均劑量為 53.1 mg (0.66 DDD)，四分位數之 Q1、Q2 (中位數)、Q3 分別為 0.5 DDD、0.5 DDD、1 DDD；allopurinol 使用者之每日平均劑量為 133.3 mg (0.33 DDD)，四分位數之 Q1、Q2、Q3 分別為 0.25 DDD、0.25 DDD、0.375 DDD。

當中，針對無腎功能不全病史的病人 (n=67,690，兩組各 33,845 位)，febuxostat 使用者之每日平均劑量為 54.4 mg (0.68 DDD)，四分位數之 Q1、Q2、Q3 分別為 0.5 DDD、0.5 DDD、1 DDD；allopurinol 使用者之每日平均劑量為 141.1 mg (0.35 DDD)，四分位數之 Q1、Q2、Q3 分別為 0.25 DDD、0.25 DDD、0.5 DDD。針對有腎功能不全病史的病人 (n=20,532，兩組各 10,266 位)，febuxostat 使用者之每日平均劑量為 48.7 mg (0.61 DDD)，四分位數之 Q1、Q2、Q3 分別為 0.5 DDD、0.5 DDD、0.625 DDD；allopurinol 使用者之每日平均劑量為 107.9 mg (0.27 DDD)，四分位數之 Q1、Q2、Q3 皆為 0.25 DDD。

以低劑量 (≤ 0.5 DDD)、中劑量 (> 0.5 DDD, ≤ 1 DDD) 和高劑量 (> 1 DDD) 3 個類別作為模型中隨時間變化的變數，探討無腎功能不全病史之病人之劑量反應 (dose-response) 情形。其中，心血管相關死亡和全死因死亡這兩項研究終點的劑量反應分析結果在研究中並沒有呈現，因為大部分的病人死亡前會連續或反覆住院，而對於住院資料我們無法得知病人確切使用藥品的起迄日，因此在日平均劑量的計算上會有所誤差，並不適合作為病人發生死亡事件時的藥品使用劑量。

劑量反應分析的結果顯示 febuxostat 使用者中，使用中、高劑量的 febuxostat 相較於使用低劑量的 febuxostat，病人發生研究終點的風險，呈現階梯式的增高；



使用中劑量的 febuxostat 相較於使用低劑量的 febuxostat 病人發生主要心血管事件 (aHR=1.22; 95% CI: 1.03-1.46)、缺血性中風住院 (aHR=1.70; 95% CI: 1.28-2.26)、心衰竭住院 (aHR=1.83; 95% CI: 1.57-2.13)、心房顫動住院 (aHR=1.92; 95% CI: 1.53-2.42) 的風險顯著較高，而使用高劑量的 febuxostat 相較於使用低劑量的 febuxostat 病人發生主要心血管事件 (aHR=1.51; 95% CI: 1.17-1.94)、缺血性中風住院 (aHR=2.10; 95% CI: 1.41-3.14)、心衰竭住院 (aHR=1.98; 95% CI: 1.59-2.46)、心房顫動住院 (aHR=2.36; 95% CI: 1.73-3.22) 的風險又顯著更高。另一方面，針對 allopurinol 使用者的劑量反應分析結果則無發現顯著地劑量相關趨勢。

第六章 討論



第一節 研究族群與背景資料

自 2012 年 4 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日間，篩選出近 40 萬 XOIs 的使用者，經過 4 項排除條件後，在配對前 febuxostat 新使用者和 allopurinol 新使用者分別有 56,262 人和 214,161 人。將我們納入的 allopurinol 新使用者之背景資料和一項同樣使用健保資料庫納入 allopurinol 新使用者的研究 (2015 年發表於 JAMA Internal Medicine) 相比，該研究對於背景資料的蒐集期間長達 3 年，但和本研究中 allopurinol 新使用者的背景資料在男性比例、缺血性心臟疾病或心衰竭病史比例、糖尿病病史比例、腎功能不全病史比例、癌症病史比例都相差不大，顯示背景資料蒐集期間為 1 年或 3 年對於偵測研究對象中有共病症的比例並無明顯影響，亦顯示兩研究透過健保資料庫蒐集研究對象之背景資料結果的一致性。

Febuxostat 新使用者和 allopurinol 新使用者在配對前的背景資料分析結果顯示，兩組別幾乎在所有心血管和內分泌代謝相關共病症、腎功能不全共病症、併用藥品，甚至是平均年齡皆有顯著差異，整體而言，febuxostat 新使用者相較於 allopurinol 新使用者在配對前「比較老、共病症較多、併用藥品較多」。因此，針對直接受到我國健保政策影響的共變數 (包含病人之 index date 時間落在 2014 年 2 月 28 日前或 2014 年 3 月 1 日後、有無腎功能不全病史、有無 benzbromarone 用藥史)，我們以絕對配對的方式平衡兩組間的差異，盡可能減少兩組間基礎特性的差異對研究終點的影響，而其餘的共變數則在以傾向分數配對後皆達平衡，無統計上之顯著差異。然而，當中仍可能存在一些無法平衡的潛在因素，關於研究對象的詳細就醫資訊和生活習慣等在申報資料庫中並不能完整的呈現，本研究之限制將於 6.4.2 中詳細討論。



第二節 XOI 的使用與心血管安全性


Febuxostat 之使用和心血管安全性相關的研究至目前為止並不多，本節主要將研究結果和 CARES 臨床試驗的發現進行比較和討論¹⁸。

首先，在病人族群上，本研究和 CARES 臨床試驗中病人的年齡皆約為 65 歲並以男性為主，主要差異在於本研究納入族群為所有的藥品使用者，而 CARES 臨床試驗中則僅納入有重大心血管或腦血管疾病病史的族群，因此研究族群的基礎特性相較於本研究有較高比例的病人有相關疾病病史；另外，CARES 臨床試驗排除腎功能較差的病人 (creatinine clearance < 30 mL/min)，本研究則保留腎功能不全之藥品使用者，後續進行次族群分析。和臨床試驗相比，本研究除了有較多的樣本數之外，也因廣泛納入所有 febuxostat 或 allopurinol 的新使用者，研究結果更能外推至一般之 XOIs 使用者。

在研究終點的分析上，CARES 臨床試驗的主要分析使用 intention-to-treat (ITT) 分析方法，但針對部分研究終點也有呈現 as-treated 分析方法之下的研究結果，而本研究針對所有研究終點皆有以 as-treated 和 ITT 分析方法進行結果分析。當中，CARES 臨床試驗使用 as-treated 分析方法對研究終點事件的蒐集和本研究定義相同，將資料設限 (censored) 於病人停藥後的 30 天。

6.2.1 XOI 的使用與主要心血管事件

本研究主要分析 (as-treated 分析方法) 結果顯示，febuxostat 的使用相較於 allopurinol 會不顯著地增加主要心血管事件的風險 (HR=1.07; 95% CI: 0.97-1.18)，在 ITT 分析方法下的結果亦有相同的趨勢且達統計上之顯著意義 (HR=1.08; 95% CI: 1.01-1.15)。



在 CARES 臨床試驗中統計一項研究終點為組合心血管事件，包含心血管相關死亡、心肌梗塞和中風事件，當中中風事件包含缺血性和出血性，和我們研究定義中主要心血管事件僅包含缺血性中風略有不同。而 CARES 臨床試驗的結果顯示，該組合心血管事件在 as-treated 與 ITT 分析方法下得到 febuxostat 組相較於 allopurinol 組的 HR 分別為 1.01 (95% CI: 0.83-1.22) 和 1.09 (95% CI: 0.92-1.28)，皆未達統計上之顯著意義。本研究對於主要心血管事件的風險評估結果和 CARES 臨床試驗得到類似的結論。

6.2.2 XOI 的使用與靜脈栓塞

本研究在 as-treated 與 ITT 分析方法下得到 febuxostat 組相較於 allopurinol 組發生靜脈栓塞的 HR 分別為 1.10 (95% CI: 0.80-1.51) 和 1.04 (95% CI: 0.83-1.31)，皆未達統計上之顯著意義。而 CARES 臨床試驗中以 ITT 分析方法評估靜脈栓塞的發生風險，febuxostat 組相較於 allopurinol 組的 HR 為 1.29 (95% CI: 0.87-1.90)，同樣未達顯著，兩組發生事件之人數分別為 58 人 (1.9%) 和 45 人 (1.5%)。

臨床試驗中靜脈栓塞的發生率較低，統計檢定力易受到限制；而在我們的研究中，雖然在樣本數多的情況下能觀察到較多的事件數，但是受到健保資料庫的申報資料有診斷數目的限制，靜脈栓塞的發生率亦可能出現被低估的情形。在美國 FDA 的不良事件通報系統中不乏靜脈栓塞的通報事件，雖然在我們的研究中仍無法證實靜脈栓塞和 febuxostat 使用的顯著相關性，但從和臨床試驗一致的 HR 大於 1 的趨勢看來，使用 febuxostat 後仍應留意是否出現相關的不良反應。未來也需要更多的研究，以更能準確定義及偵測靜脈栓塞的研究材料和研究設計來執行，進一步了解 febuxostat 的使用和靜脈栓塞的關聯性。



6.2.3 XO1 的使用與心血管相關住院

本研究主要分析結果顯示，febuxostat 的使用相較於 allopurinol 會顯著增加 22% 心衰竭住院的風險 (HR=1.22；95% CI：1.13-1.33) 和 19% 心房顫動住院的風險 (HR=1.19；95% CI：1.05-1.36)，在敏感性分析中亦有相同的趨勢。其中，使用 febuxostat 和造成心衰竭住院風險增加的相關性，在主要分析和三項敏感性分析中都得到一致的顯著結果，HR 落在 1.22 至 1.38 之間。

CARES 臨床試驗結果顯示，在 ITT 的分析中 febuxostat 組相較於 allopurinol 組發生心衰竭住院的 HR 為 1.10 (95% CI：0.86-1.40)，兩組發生事件的人數分別有 134 位 (4.3%) 和 121 位 (3.9%)；另一方面，febuxostat 的使用相較於 allopurinol 會顯著增加心血管相關死亡的風險，而細究心血管相關的死亡原因中一半以上為心臟驟停，其次即為心衰竭，febuxostat 組和 allopurinol 組分別有 20 位 (0.6%) 和 13 位 (0.4%)。雖然在 CARES 臨床試驗中 febuxostat 組相較於 allopurinol 組發生心衰竭住院的風險是不顯著的增加，但 febuxostat 組的病人有較高的比例發生心衰竭住院或死亡事件。

由於三項敏感性分析皆支持研究結果的穩健性 (robustness)，本研究特別關注於心衰竭住院這項研究終點上的發現。有鑑於心衰竭可能是一種症狀表現，而症狀可能反覆的出現、惡化，因此我們亦嘗試排除用藥前 1 年內有心衰竭共病症的病人，僅針對過去無心衰竭共病症的病人 (n=76,553) 蒐集用藥後因新發性心衰竭 (incident heart failure) 而入院的事件，結果發現無論是以 as-treated 或者 ITT 分析方法進行分析，蒐集所有住院診斷碼或者僅蒐集住院主診斷碼，皆得到一致的結果，febuxostat 的使用相較於 allopurinol 會顯著增加病人因心衰竭住院的風險。

另外，在心衰竭住院這項研究終點的次族群分析結果中，所有的分組類別也都有一致 aHR 大於 1 的趨勢；而在檢查次族群分組類別和 treatment effect 相關性的分析結果中，僅有無腎功能病史的分組類別和 treatment effect 有顯著相關性 (相

關性 p 值=0.01)，有腎功能病史者使用 febuxostat 之 aHR 略小於無腎功能病史者，aHR 分別為 1.14 (95% CI : 1.00-1.29) 和 1.23 (95% CI : 1.10-1.37)；可能和使用劑量相關，腎功能正常者使用之藥品劑量較高，更能顯現兩藥 treatment effect 的差異。

6.2.4 XO1 的使用與心血管相關死亡和全死因死亡

本研究在 as-treated 與 ITT 分析方法下得到 febuxostat 組相較於 allopurinol 組會顯著增加 19% (HR=1.19;95% CI:1.02-1.36) 和 16% (HR=1.16;95% CI:1.06-1.27) 心血管相關死亡的風險，以及不顯著增加 7% (HR=1.07;95% CI:0.99-1.15) 和 4% (HR=1.04;95% CI:0.99-1.09) 全死因死亡的風險。

CARES 臨床試驗的結果顯示，心血管相關死亡在 as-treated 與 ITT 分析方法下得到 febuxostat 組相較於 allopurinol 組的 HR 分別為 1.49 (95% CI : 1.01-2.22) 和 1.34 (95% CI : 1.03-1.73)，皆達統計上之顯著意義；而全死因死亡在 as-treated 與 ITT 分析方法下得到 febuxostat 組相較於 allopurinol 組的 HR 則分別為 1.26 (95% CI: 0.93-1.72) 和 1.22 (95% CI : 1.01-1.47)，其中僅 ITT 的分析達統計上之顯著意義。本研究於死亡相關之研究終點和臨床試驗皆發現相同的趨勢，差異僅出現於全死因死亡的 ITT 分析結果，在臨床試驗中達顯著而在本研究則未達顯著，可能和觀察期間的長短相關，本研究對納入病人之觀察期相對短，ITT 分析之平均中位數約 13 個月，而臨床試驗則是 32 個月。

另外，本研究雖然在 as-treated 與 ITT 分析方法下皆得到 febuxostat 組相較於 allopurinol 組會顯著增加心血管相關死亡風險的結果，然而，在第 3 項敏感性分析中 (更改研究納入條件為僅納入首筆 XO1s 處方於門診開立的病人)，HR 為 1.10 (95% CI : 0.92-1.32) 但失去了顯著性，原因可能和心血管相關死亡事件的發生率降低相關。由於門診病人相較於住院病人整體健康狀態較穩定，febuxostat 組心血

管相關死亡事件的發生率從每 1000 人年 19.2 降低至 11.9，allopurinol 組則從每 1000 人年 17.2 降低至 10.9。在第 3 項敏感性分析中發生率受改變最明顯者，即為心血管相關死亡和全死因死亡這兩項嚴重程度最高的研究終點。



納入整體健康狀況較穩定、一致性較高的門診病人，的確能減少臨床上因藥品選擇而造成的偏誤，但對於嚴重度高的研究終點則需要更長的研究觀察期，而本研究主要關心的藥品 febuxostat 納入健保給付的時間並不長（健保給付自 2012 年 4 月 1 日起，而研究結束日為 2015 年 12 月 31 日），在研究觀察期上的確有所限制。

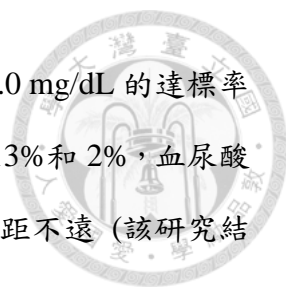


第三節 Febuxostat 增加心血管風險之可能原因

本研究發現 febuxostat 使用者相較於 allopurinol 使用者後續發生心衰竭住院、心房顫動住院、心血管相關死亡的風險較高，但目前的研究對於 febuxostat 可能增加心血管風險之機轉仍然未知，回顧過去針對 febuxostat 執行的動物實驗皆著重於強調 febuxostat 對於動脈粥狀硬化、內皮細胞功能異常、左心室肥厚等心血管相關功能之改善，而提出之機轉多和氧化壓力 (oxidative stress) 的降低相關⁹⁴⁻⁹⁷，詳見第二章第六節。也許 febuxostat 仍有其他潛在增加心血管風險的機轉尚未被釐清，本章節仍整理現有文獻並嘗試討論 febuxostat 的使用增加心血管風險之可能原因。

呼應 2.3.2 之文獻回顧，尿酸在生理上具有抗氧化和清除自由基的功能⁴²，血尿酸濃度過低是否反而衍伸出其他潛在的風險，綜合兩項美國和韓國研究的結果討論當血尿酸濃度低於多少時反而增加心血管相關或全死因死亡的風險，兩項研究針對男性族群皆發現在血尿酸濃度約 4.0 mg/dL 發生心血管相關和全死因死亡的風險最低；針對女性族群的部分，美國的研究發現在血尿酸濃度約 5.5 mg/dL 時發生心血管相關死亡的風險最低^{43,44}。


早期的臨床試驗包含 TMX-00-004 第 2 期臨床試驗¹² 和 FACT 第 3 期臨床試驗¹¹ 提供了病人使用特定劑量 XOIs 後血尿酸濃度降低情形的資料，從臨床試驗中我們知道病人在使用了 XOIs 後 2 星期內血尿酸濃度便會下降至穩定狀態，兩項臨床試驗皆發現在接受 80 mg/day febuxostat 治療的病人中，血尿酸濃度從平均 9.8-9.9 mg/dL 下降至 <6.0 mg/dL 的病人約占 80%，下降至 <5.0 mg/dL 的病人約占 50%，下降至 <4.0 mg/dL 的病人則約占 20%，血尿酸濃度的下降幅度平均為 45%，和臺灣本土的小型臨床試驗結果相距不遠（該研究結果血尿酸濃度的下降幅度平均為 41.4%，n=54）⁹⁸；TMX-00-004 臨床試驗中提供 37 位病人接受 40 mg/day febuxostat 治療的血尿酸濃度資料，顯示血尿酸濃度從平均 9.2 mg/dL 下降至 <6.0 mg/dL 的病人占 55%，下降至 <5.0 mg/dL 的病人占 21%，無人下降至 <4.0 mg/dL。反觀接受



300 mg/day allopurinol 治療的病人中，病人血尿酸濃度下降至 <6.0 mg/dL 的達標率較低 (約 40%)，而下降至 <5.0 mg/dL 和 <4.0 mg/dL 的病人僅占 13% 和 2%，血尿酸濃度的下降幅度平均僅 33%，和臺灣本土的小型臨床試驗結果相距不遠 (該研究結果血尿酸濃度的下降幅度平均為 28.7%， $n=55$)⁹⁸。

在我們的研究結果中，病人接受 febuxostat 之平均每日劑量為 53.1 mg，Q1、Q2、Q3 分別為 40 mg、40 mg、80 mg，即有 25% 以上的病人接受 ≥ 80 mg/day febuxostat 的治療；臺灣的治療指引建議血尿酸濃度 ≥ 10.0 mg/dL 或血尿酸濃度 ≥ 9.0 mg/dL 且具有共病症則可考慮降尿酸治療¹⁰，而臨床試驗顯示 80 mg/day febuxostat 的治療可使約 20% 的病人 (基礎血尿酸濃度平均約 9.8-9.9 mg/dL) 血尿酸濃度下降至 <4.0 mg/dL，即低於血尿酸濃度和死亡 (心血管或全死因) 風險的 U 型相關性之最低點，而本研究結果的確發現 febuxostat 的使用者有較高的心血管風險；另一方面，在 febuxostat 的劑量反應分析結果也顯示，使用中、高劑量的 febuxostat 相較於低劑量的 febuxostat，病人發生研究終點的風險，也呈階梯式的增高。反觀 allopurinol 使用者，在我們的研究對象中則少有病人使用至和臨床試驗相當的劑量 (300 mg/day)，每日平均劑量僅 133.3 mg，降低血尿酸濃度的效果根據文獻顯示應相當有限，而在本研究結果中也發現 allopurinol 使用者的心血管風險低於 febuxostat 使用者。

2017 年發表的一項來自美國的資料庫研究也支持，當痛風病人的血尿酸濃度 ≤ 4.00 mg/dL 時，相較於血尿酸濃度介於 4.01-6.00 mg/dL 者、介於 6.01-8.00 mg/dL 者，1 年內發生組合心血管事件 (包含急性心肌梗塞、心衰竭、冠心動脈疾病) 的風險顯著較高，當中風險差異最明顯的是心衰竭⁹⁹，和我們研究結果的發現與推論不謀而合。而 2018 年 6 月剛發表的觀察性研究，使用美國 Medicare 申報資料庫，研究 65 歲以上痛風病人使用 febuxostat 或 allopurinol 後發生心血管事件的風險，結果發現在平均 1.2 年的觀察期之下兩組心肌梗塞、中風、新發性心衰竭、冠狀動脈重建手術的風險皆無差別；該研究中有 30.67% 的 allopurinol 使用者使用之劑量



≥300 mg/day，比例明顯高於我們的研究對象，而該研究也在敏感性分析中將 febuxostat 使用劑量≥40 mg/day 和 allopurinol 使用劑量≥300 mg/day 的病人相比，兩組間同樣無心血管風險的差異¹⁰⁰；若心血管的風險和血尿酸濃度相關，的確在降尿酸效果相近的劑量下看不出兩組的差異。

然而，在臨床試驗中相同血尿酸濃度的病人會被隨機分派到使用不同劑量的 febuxostat 組別；但在真實臨床情況下，醫師則會依據病人的基礎血尿酸濃度決定給予病人不同的劑量（血尿酸濃度偏高者使用 40 mg/day；血尿酸濃度極高者使用 80 mg/day），因此病人在用藥後血尿酸濃度下降至很低（如<4.0 mg/dL）的比例的確可能不如臨床試驗中高。

受限於我們使用的研究材料缺乏病人血尿酸濃度的資料，因此較難釐清血尿酸濃度和研究終點間的相關性，但針對我們的研究結果仍顯示 febuxostat 具心血管安全性上的疑慮，加上 febuxostat 潛在增加心血管風險的機轉尚不明，皆需要更進一步地研究、探討，利用包含有病人血尿酸濃度檢驗數值的研究材料，釐清心血管不良事件風險的增加是源於 febuxostat 藥品本身或者和其降尿酸的療效強度相關。不過，多數加入血尿酸濃度進行分析的回溯性研究也同樣會面臨一些研究限制，最常見的即是每位病人的抽血時間點不一，無法蒐集到同一位病人的基礎尿酸值和研究終點事件發生時的尿酸值，因此這類研究皆以單點尿酸值進行分析，同樣不容易確認血尿酸濃度和研究終點間的關係，若要克服這樣的研究限制則需考慮以前瞻性的臨床收案方式進行，但同樣有人、物力成本的考量。



第四節 本研究之優點與限制

6.4.1 研究優點與特色

就我們的認知，本研究為第一個以所有 XOIs 使用者為研究對象，探討 febuxostat 的使用相較於 allopurinol 是否增加心血管相關風險和死亡率的觀察性研究。我們利用大型資料庫的分析，篩選可能和 febuxostat 相關的不良事件，除了彌補過去臨床試驗中因試驗對象有限而僅能觀察到零星事件，亦能夠透過初步篩選、驗證後的結果，將此安全性訊號提供予後續的研究，針對特定的 febuxostat 相關不良事件進行更進一步的探討和釐清。

相較於納入、排除條件嚴格的臨床試驗，健保資料庫涵蓋超過 99% 的臺灣人口，加上研究設計並無特殊篩選條件或特定診斷限制，而是廣泛納入所有 febuxostat 或 allopurinol 的新使用者，並在配對後進行主要結果分析和次族群分析。和臨床試驗相比，本研究有相對較多的樣本數（配對後進行分析之人數 febuxostat 組和 allopurinol 組各 44,111 人），研究結果也更能外推至一般之 XOIs 使用者。

為了確認研究結果的合理性，我們進行了敏感性分析，改變主要研究設計中對於分析方法、研究終點蒐集和研究對象納入的定義，皆與主要研究結果的趨勢具高度一致性，支持研究結果之穩健性 (robustness)；除此之外，我們亦將病人使用藥品的每日平均劑量作為隨時間變化的共變數進行劑量反應分析，評估藥品使用劑量和研究終點事件的相關性。

在臺灣，XOIs 的使用情形和臨床試驗、國外文獻有很大的差異。第一，健保給付條件限制 febuxostat 的使用對象；第二，漢民族 HLA-B*58:01 基因帶原比例較高影響藥品的選擇⁴⁸；第三，臺灣病人使用 allopurinol 的劑量明顯低於文獻建議。本研究為探討 XOIs 心血管安全性的第一項本土研究，能提供適用於臺灣醫療環境和藥品臨床使用情形的安全性資訊。



6.4.2 研究限制

臺灣健康保險資料庫為臺灣健保申報資料彙整之資料庫，故使用於藥物流行病學或疾病研究時有其限制。

觀察性研究缺乏隨機分派程序，因而可能產生選擇偏差 (selection bias)，需要透過研究設計及共變數的校正以減少可能之偏誤。雖然我們盡量將已知可能影響藥品選擇或心血管疾病風險之共變數納入傾向分數模型的計算及配對，配對後兩組間的基礎特性也達統計平衡，但仍可能存在無法觀測到之潛在干擾因子 (unmeasured confounding)，包含病人的身高、體重、實驗室檢驗數值 (如血尿酸濃度、腎功能指標等)、生活型態、家族史、疾病相關症狀及嚴重程度等，無法透過資料庫得知。

研究中對於共病症和研究終點的定義皆透過診斷碼篩選，當中可能受到申報資料中診斷碼輸入的正確性以及診斷欄位數限制的影響。但本研究用於定義研究終點事件的診斷碼皆經過仔細的文獻搜索和評估，於國內健保資料庫或是系統性回顧中顯示有良好的確效性，針對研究終點的分析，我們也在主要分析和敏感性分析中分別使用所有住院診斷碼和住院主診斷碼兩種不同的定義，確認研究結果之穩健性。而關於病人基礎共病症的定義，我們限制需有「兩次以上門診診斷或一次住院診斷」方定義為有該項共病症，藉此增加共病症蒐集之精確性。

最後，和大部分的回溯性研究相同，我們僅能透過病人處方及領藥紀錄評估病人之用藥情況作為病人是否有特定藥品暴露之依據，對於病人實際服藥情形 (adherence) 則無法得知。



第五節 結論與建議

根據主要分析結果，febuxostat 使用者相較於 allopurinol 使用者有顯著較高的心衰竭住院、心房顫動住院及心血管相關死亡發生風險，而和主要心血管事件、靜脈栓塞、心肌梗塞住院、缺血性中風住院及全死因死亡無顯著相關。研究結果中，尤以增加心衰竭住院風險之結果更具穩健性。我們建議臨床決策者在處方 febuxostat 時應追蹤病人用藥後心血管相關症狀和檢驗數值，而未來也需要進一步的研究以了解 febuxostat 增加心血管風險之機轉。

另外，本研究發現臺灣病人接受 febuxostat 或 allopurinol 的平均日劑量有很大的差異，分別為 53.1 mg (0.66 DDD) 和 133.3 mg (0.33 DDD)，我國病人使用 allopurinol 的平均日劑量明顯低於文獻建議之常用劑量。在劑量反應分析結果中，使用中、高劑量的 febuxostat 相較於使用低劑量的 febuxostat，病人發生心血管事件的風險呈階梯式的增高。

受限於研究材料性質的限制，缺乏病人血尿酸濃度的資料，同時也較難妥善評估病人基礎的疾病嚴重程度。建議未來亦可結合醫院資料庫和病歷資料作為研究材料，將有助於釐清心血管不良事件風險的增加是源於 febuxostat 藥品本身或者和血尿酸濃度相關，但以回溯性的方式進行仍有可預期之研究限制，如本章第三節之討論。

此外，febuxostat 於 2012 年 4 月 1 日始獲得我國健康保險之給付，隨者上市時間和使用量的增加，將能提供更多藥品使用效果相關的資料，也有助於對藥品進行更長期的評估。然而，2016 年起健保署的申報診斷碼以 ICD-10-CM 取代 ICD-9-CM，當中各項疾病的診斷碼如何轉換、對照，以及是否有相關確效文獻，將是需克服的另一項挑戰。



Figures

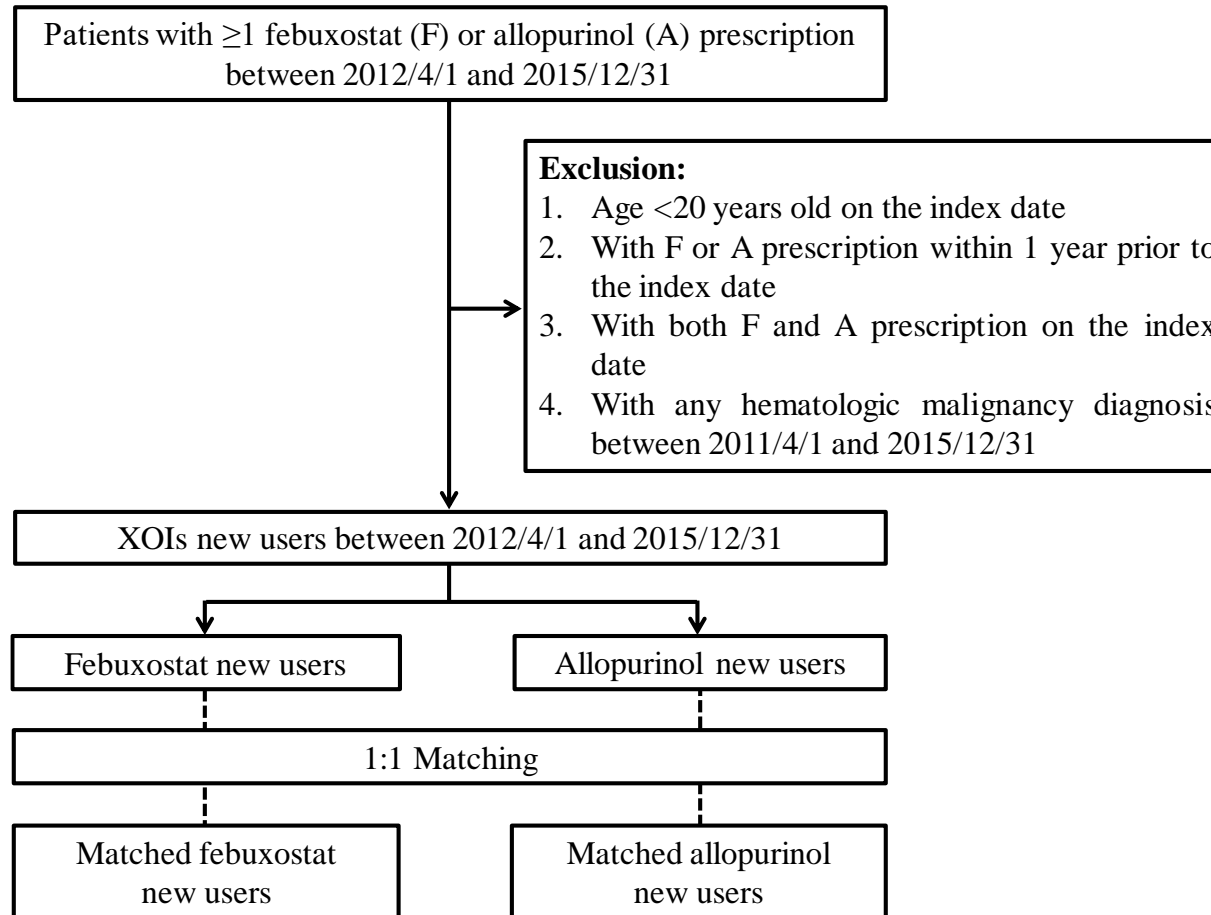


Figure 1. Flow chart of inclusion and exclusion criteria

Abbreviation: XOIs, xanthine oxidase inhibitors.

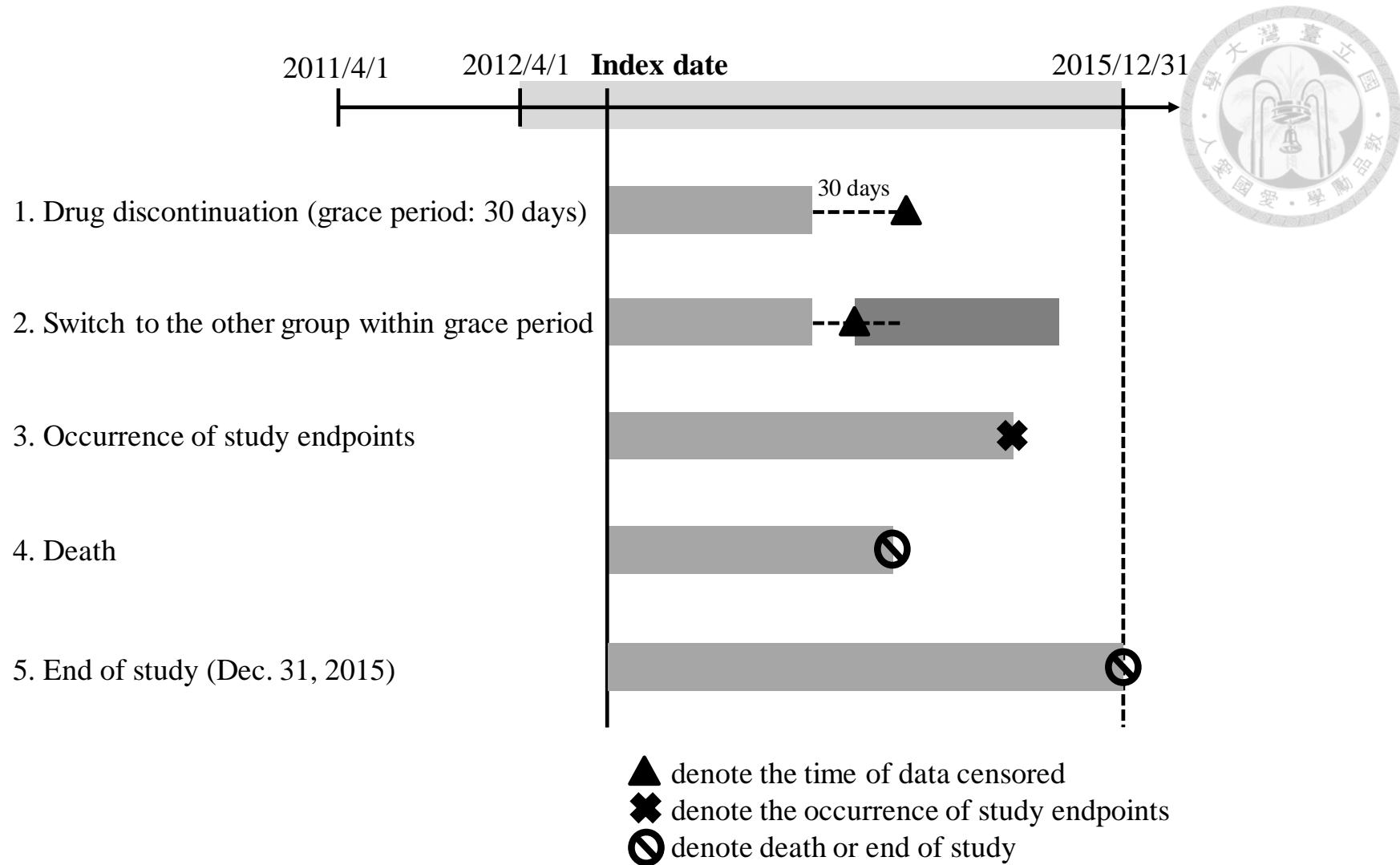


Figure 2. Definitions of study follow-up period

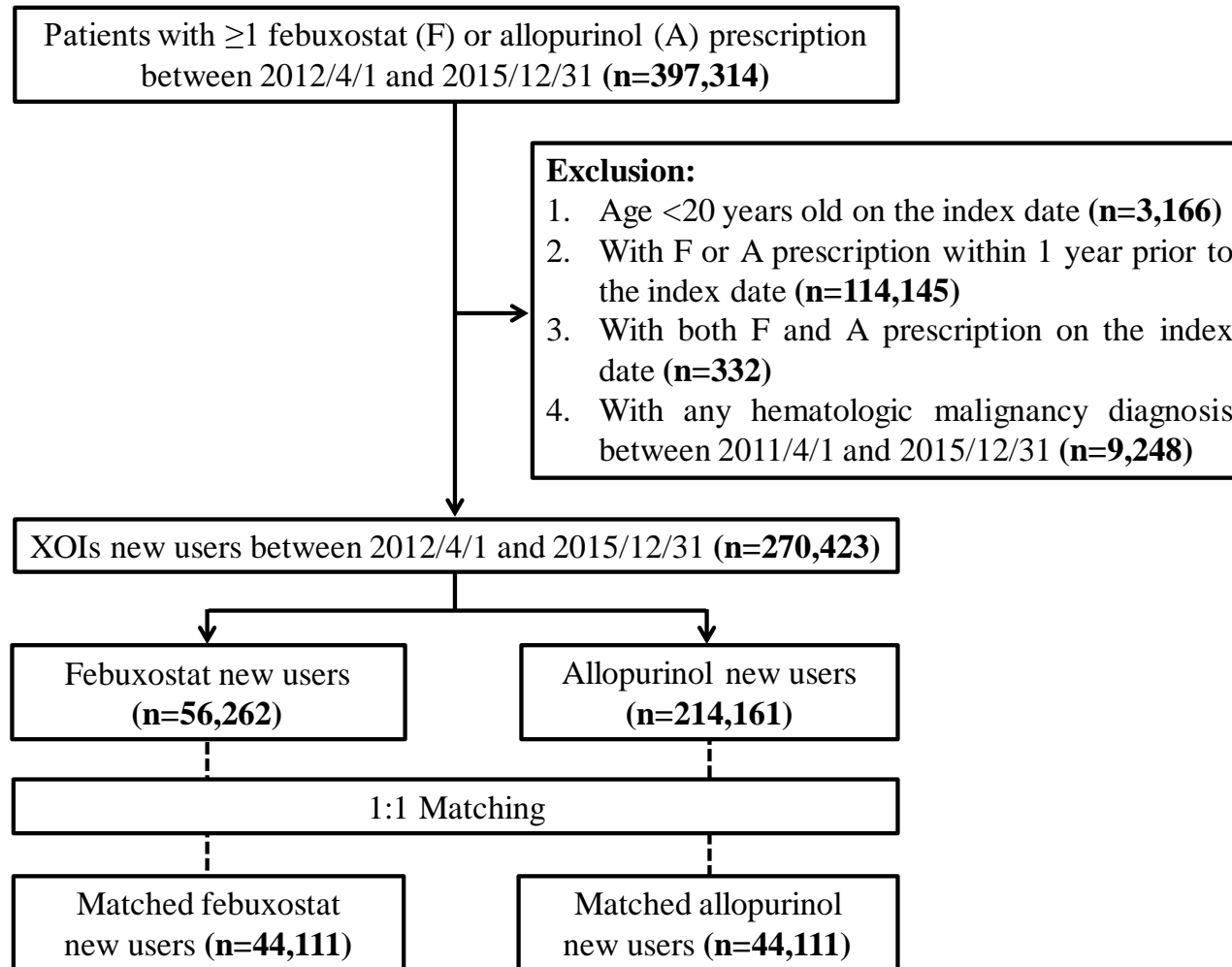


Figure 3. Flow chart describing the selection of study population

Abbreviation: XOIs, xanthine oxidase inhibitors.

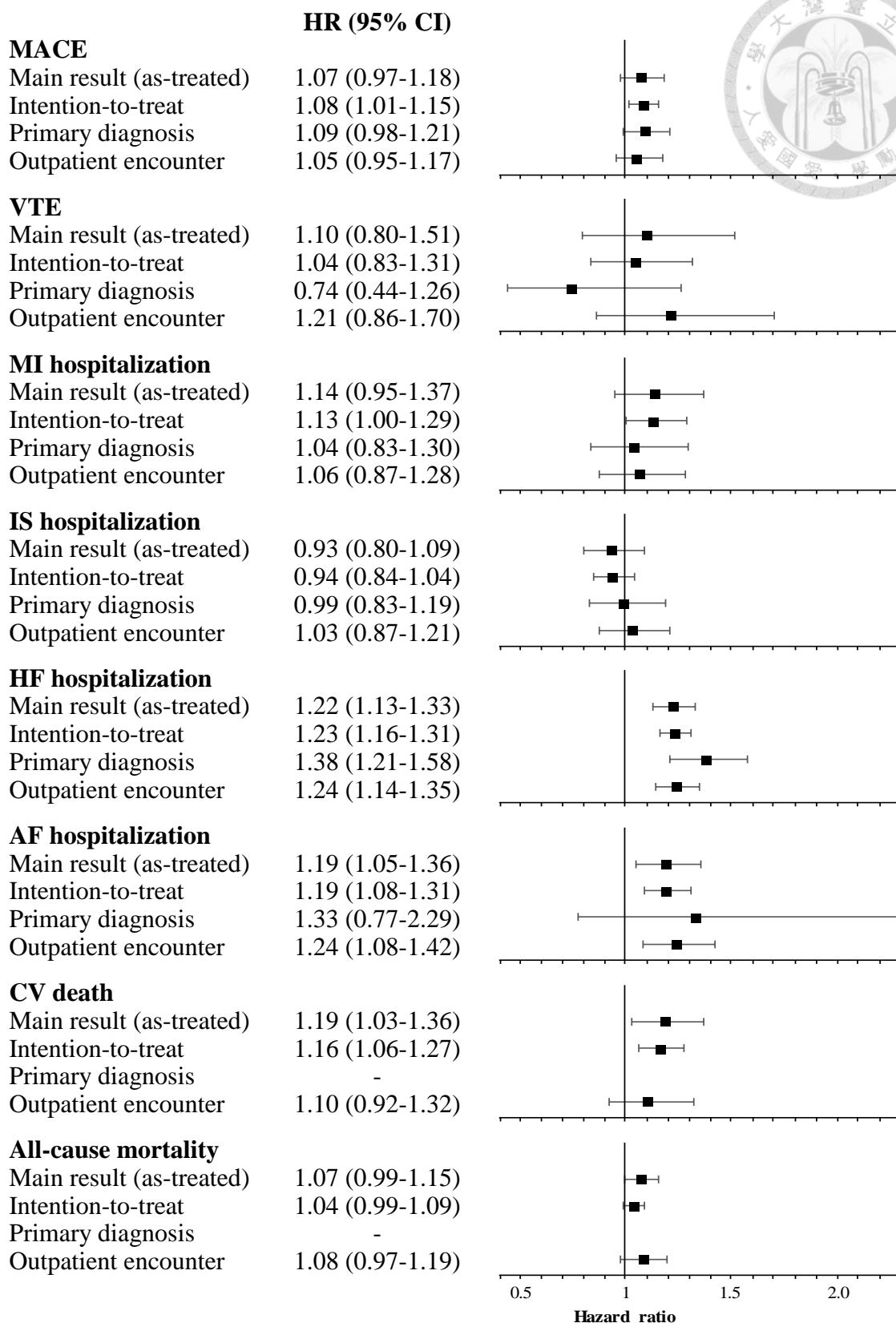
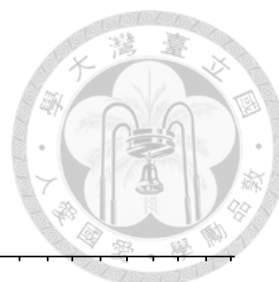


Figure 4. Forest plots of main results and sensitivity analyses

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HF, heart failure; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction; IS, ischemic stroke; VTE, venous thromboembolism.

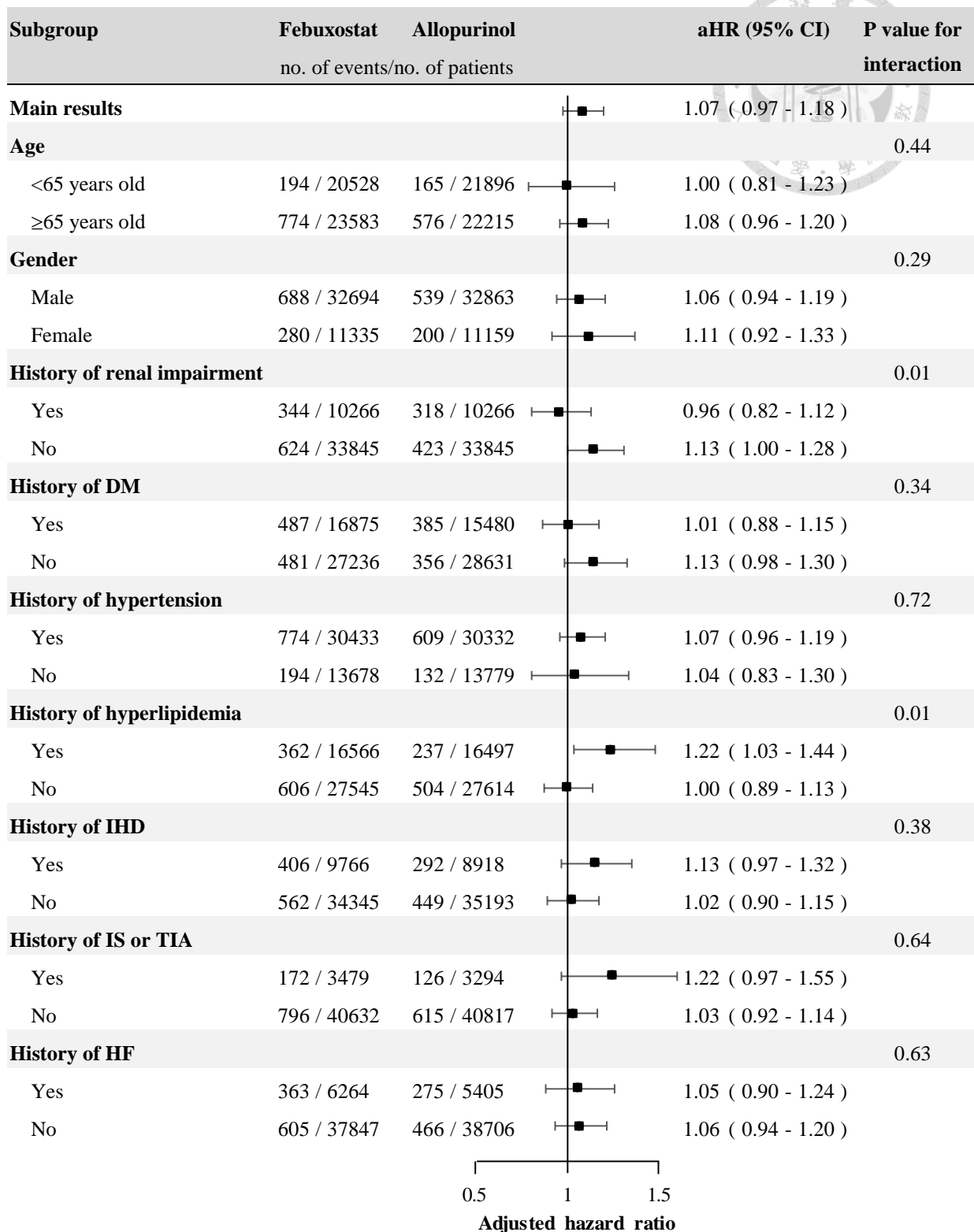


Figure 5. Subgroup analyses of MACE composite

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; IHD, ischemic heart disease; IS, ischemic stroke; MACE, major adverse cardiovascular events; TIA, transient ischemic attack.

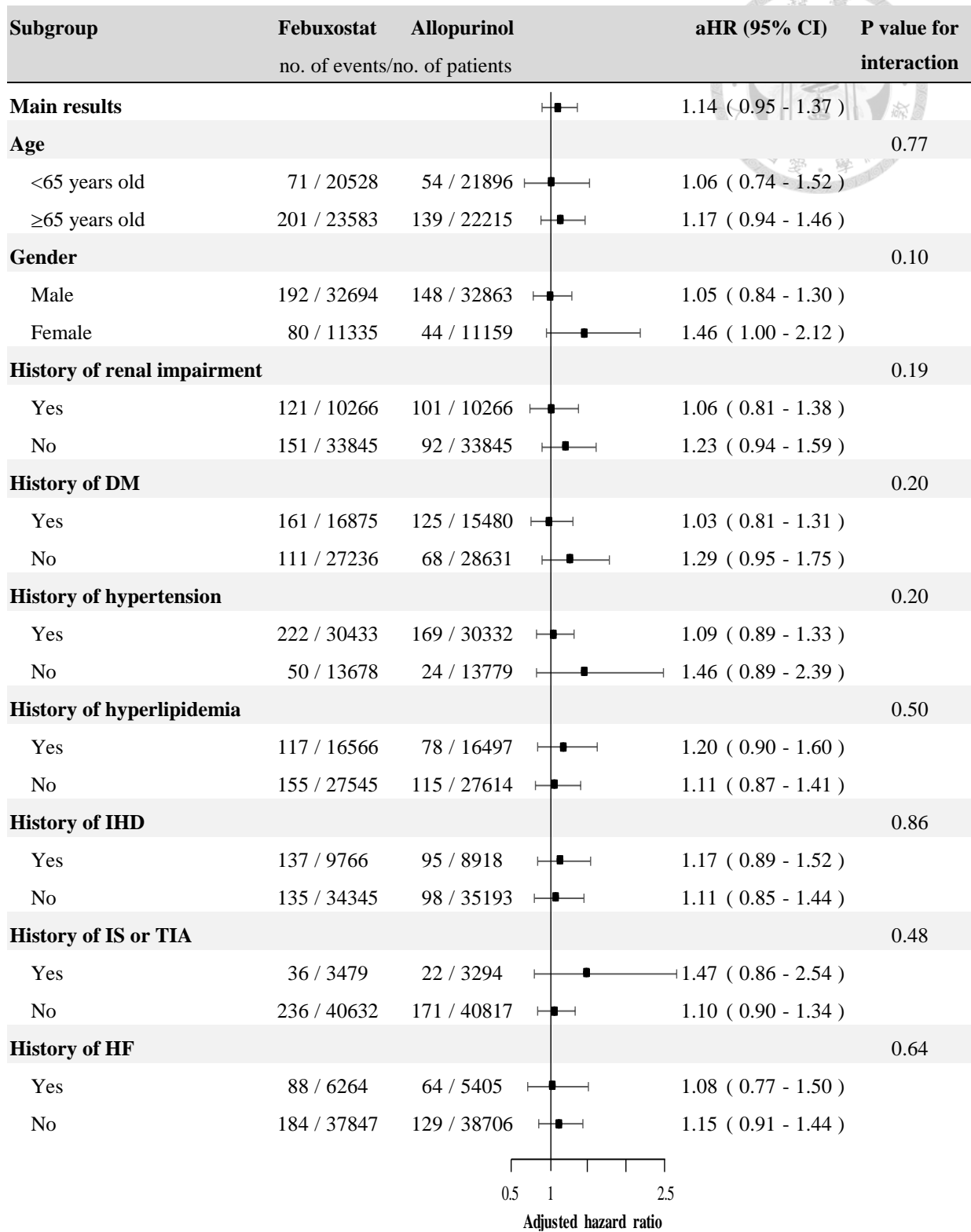


Figure 6. Subgroup analyses of hospitalization for myocardial infarction

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; IHD, ischemic heart disease; IS, ischemic stroke; TIA, transient ischemic attack.

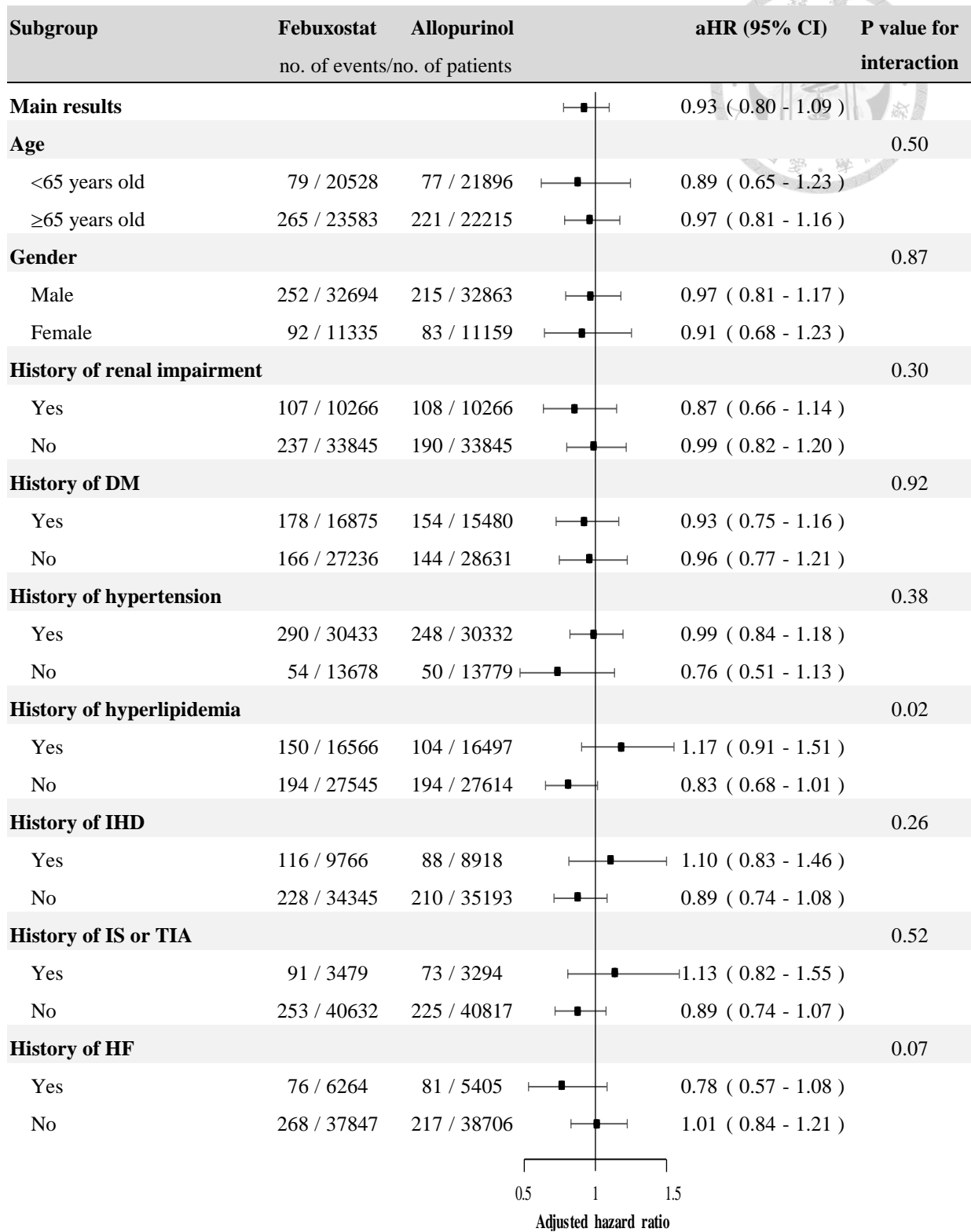


Figure 7. Subgroup analyses of hospitalization for ischemic stroke

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; IHD, ischemic heart disease; IS, ischemic stroke; TIA, transient ischemic attack.

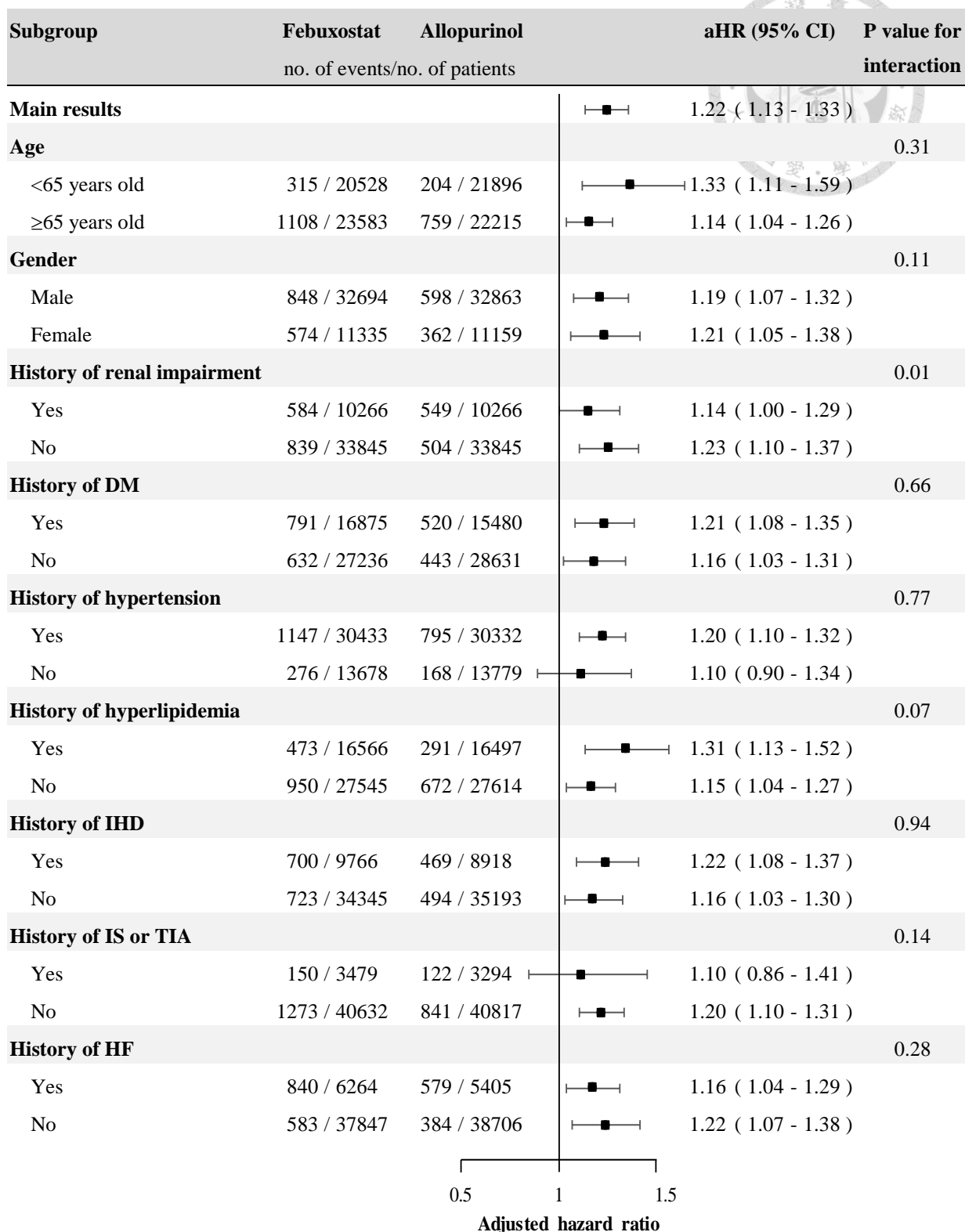


Figure 8. Subgroup analyses of hospitalization for heart failure

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; IHD, ischemic heart disease; IS, ischemic stroke; TIA, transient ischemic attack.

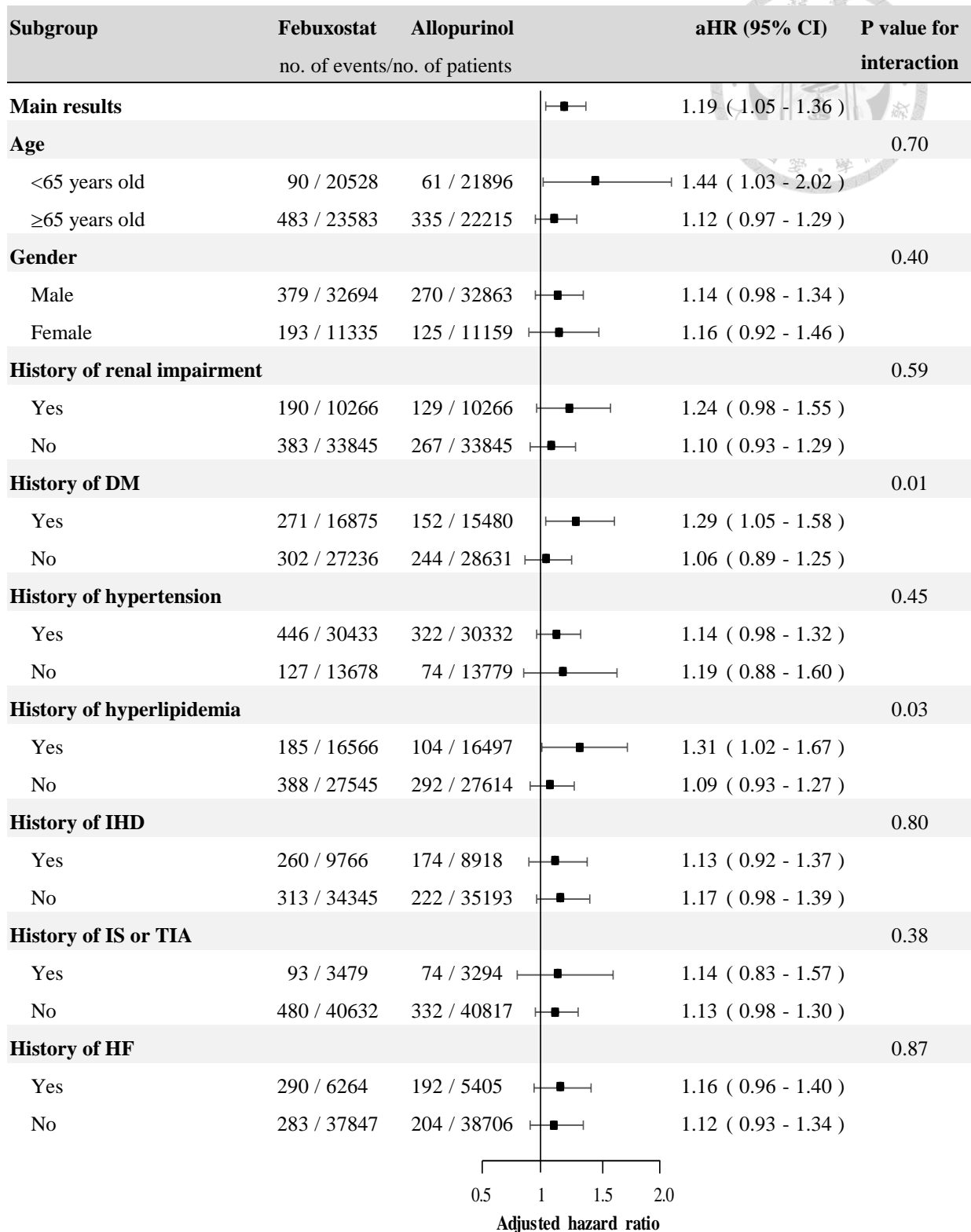


Figure 9. Subgroup analyses of hospitalization for atrial fibrillation

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; IHD, ischemic heart disease; IS, ischemic stroke; TIA, transient ischemic attack.

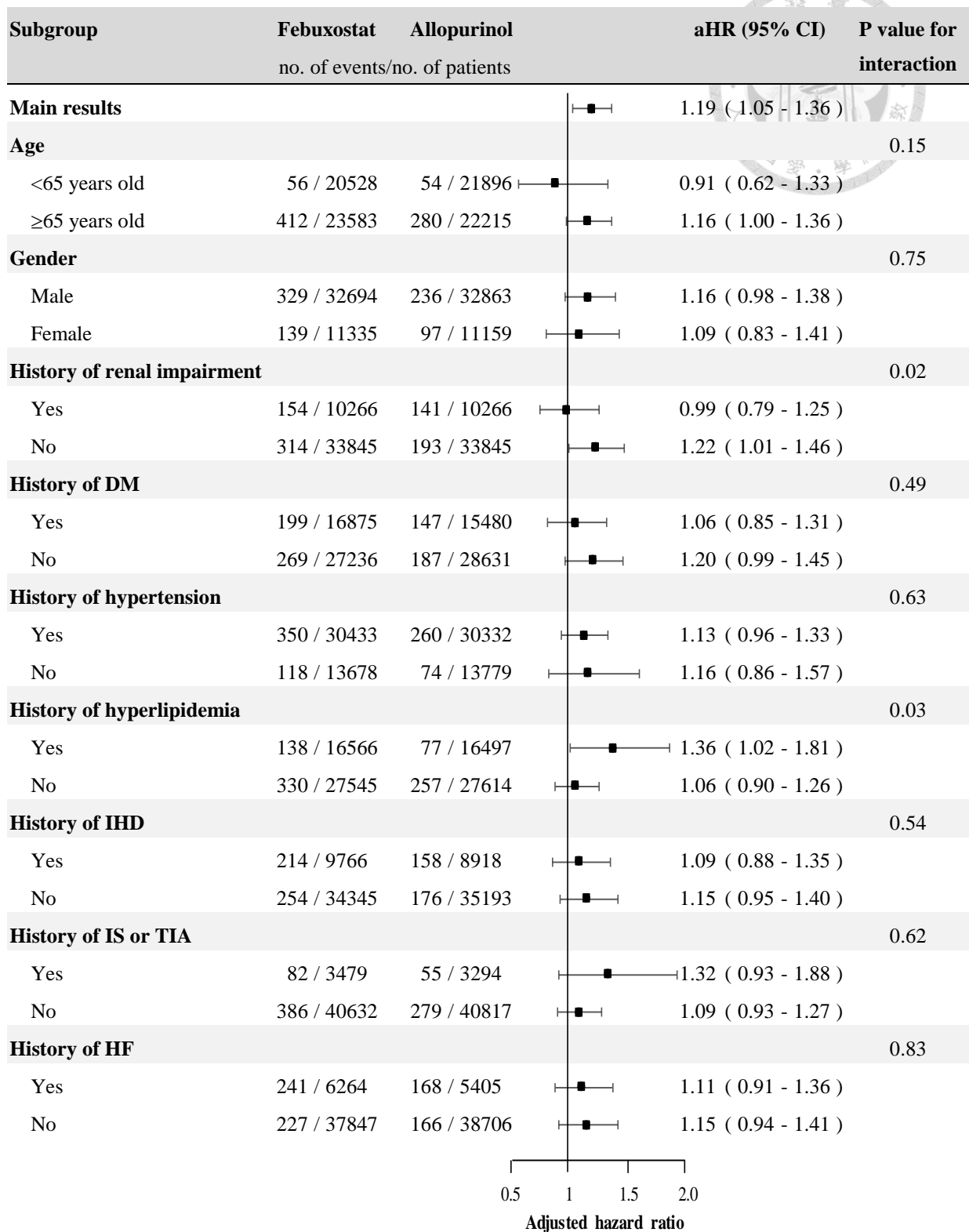


Figure 10. Subgroup analyses of cardiovascular death

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; IHD, ischemic heart disease; IS, ischemic stroke; TIA, transient ischemic attack.

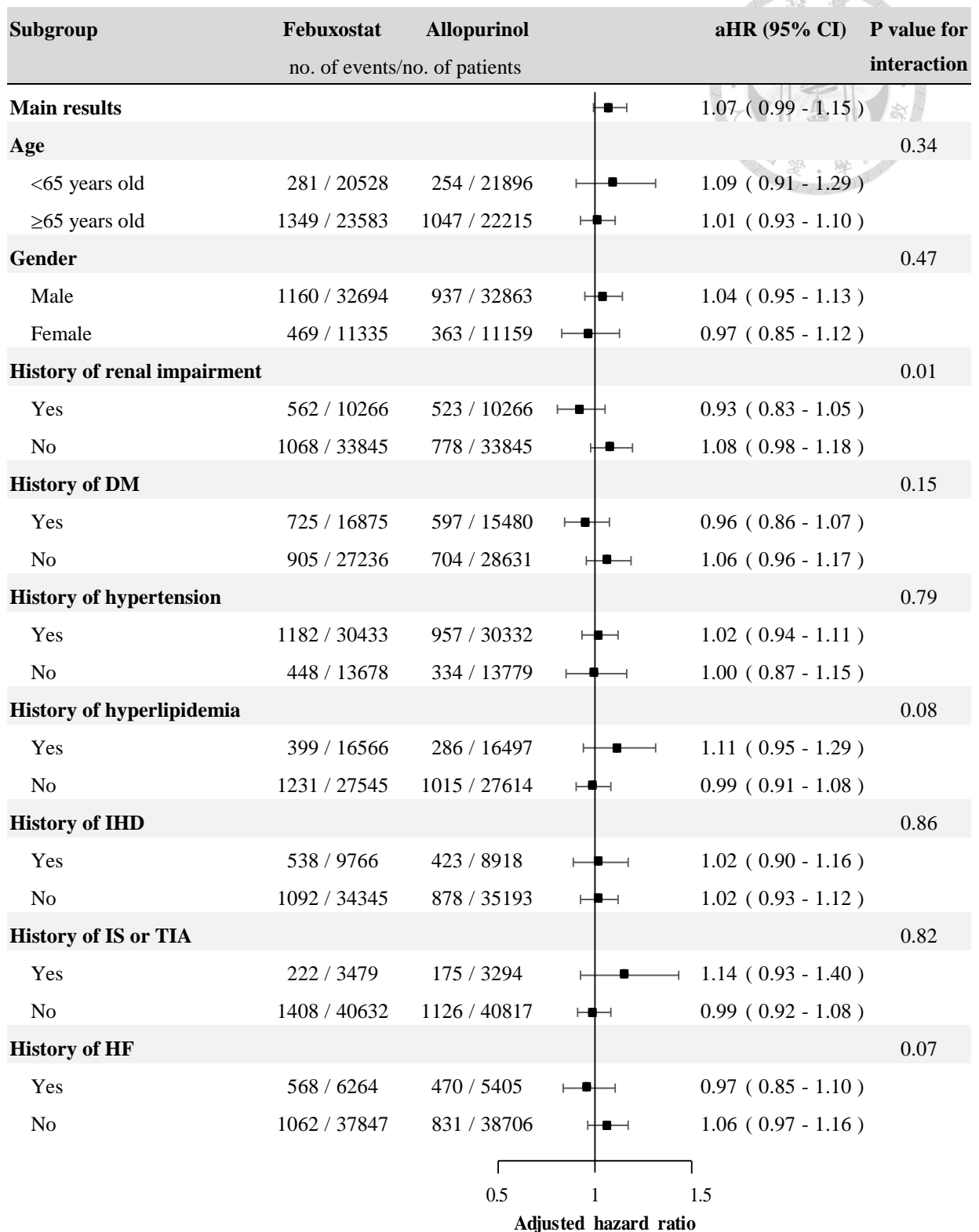


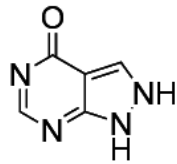
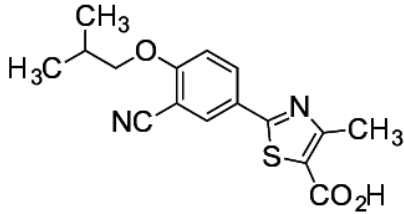
Figure 11. Subgroup analyses of all-cause mortality

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; IHD, ischemic heart disease; IS, ischemic stroke; TIA, transient ischemic attack.

Tables



Table 1. Comparison between allopurinol and febuxostat

	Allopurinol	Febuxostat
Chemical structure		
Mechanism	Purine-based XOI	Non-purine based XOI
Metabolic pathway	70% Liver (Major metabolite: oxypurinol)	Mainly via liver
Excretion pathway	80% Renal 20% Fecal	49% Renal 45% Fecal
Half-life	1-2 hours; oxypurinol (active metabolite): 12-30 hours	5-8 hours
TFDA approved indication	痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症。	治療慢性痛風患者的高尿酸血症。不建議用於無症狀的高尿酸血症者。
Initial dose	100 mg QD	40 mg QD
Usual dose	300 mg QD	40-80 mg QD
Maximum dose	800 mg/day	80 mg/day
Renal dose adjustment	CrCl 10-20 mL/min: 200 mg/day CrCl 3-10 mL/min: <100 mg/day CrCl <3 mL/min: 100 mg at extended intervals	CrCl 30-89 mL/min: no need CrCl 15-29 mL/min: <40 mg/day
Common AEs	Hypersensitivity syndrome	Nausea, rash, arthralgia
Treatment goal	Serum uric acid <6 mg/dL	

Abbreviations: AEs, adverse effects; CrCl, creatinine clearance; QD, once daily; TFDA, Taiwan Food and Drug Administration; XOI, xanthine oxidase inhibitor.

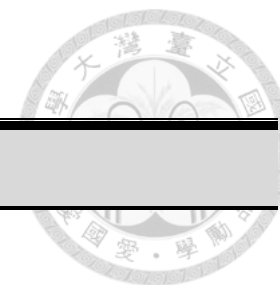


Table 2. Reimbursement criteria of febuxostat

修正時間	給付規定 (限慢性痛風患者之高尿酸血症使用，且符合以下條件之一)
2012/4/1	<ol style="list-style-type: none">1. 曾使用過降尿酸藥物allopurinol及benzbromarone，經治療反應不佳，尿酸值仍高於6.0 mg/dL。2. 曾使用過benzbromarone治療反應不佳，但對allopurinol有不耐受性，過敏反應，或使用禁忌者使用。
2014/3/1	<ol style="list-style-type: none">1. 曾使用過降尿酸藥物benzbromarone治療反應不佳，尿酸值仍高於6.0 mg/dL。2. 患有慢性腎臟病 (eGFR <45 mL/min/1.73 m²或serum creatinine ≥1.5 mg/dL) 或肝硬化之痛風病人。
2016/8/1	<ol style="list-style-type: none">1. 曾使用過降尿酸藥物benzbromarone治療反應不佳，尿酸值仍高於6.0 mg/dL。2. 患有慢性腎臟病 (eGFR <45 mL/min/1.73 m²或serum creatinine ≥1.5 mg/dL)，或具尿酸性腎臟結石或尿酸性尿路結石，或肝硬化之痛風病人。

Abbreviation: eGFR, estimated glomerular filtration rate.



Table 3. Cardiovascular findings in short-term clinical trials of febuxostat

Trials	Arms	Sample size	Follow-up	Inclusion criteria	Main study endpoints % achieved sUA <6 mg/dL	Cardiovascular findings
TMX-00-004 (phase 2) 2005	F: 40/80/120 mg P	F: 37/40/38 P: 38	4 weeks		On day 28 F: 56%/76%/94% (superiority) P: 0%	None
FACT (phase 3) 2005	F: 80/120 mg A: 300 mg	F: 256/251 A: 253	52 weeks		At last 3 monthly visits F: 53%/62% (superiority) A: 21%	2 CV death in F groups 1 CHF, 1 cardiac arrest
APEX (phase 3) 2008	F: 80/120/240 mg A: 300(100) mg (100 mg for RI) P	F: 267/269/134 A: 258(10) P: 134	28 weeks	Age 18-85 Hyperuricemia ¹ and gout ²	At last 3 monthly visits F: 48%/65%/69% (superiority) A: 22% P: 0%	Serious CV events (chest pain, CAD, MI, AF) F: 2%/2%/<1% A: <1% P: <1% 3 withdrawal due to CV disorders in F groups 1 CAD, 1 ACS, 1 MI
CONFIRMS (phase 3) 2010	F: 40/80 mg A: 300(200) mg (200 mg for RI)	F: 757/756 A: 610(145)	6 months		At 6 months F: 45% (non-inferiority)/ 67% (superiority) A: 42%	APTIC CV events (MI, stroke, CV death) F: 0%/0.4% A: 0.4% Non-APTIC CV events F: 1.32%/1.19 A: 0.93%

Abbreviations: A, allopurinol; ACS, acute coronary syndrome; AF, atrial fibrillation; APTC, antiplatelet trialists collaboration; CAD, coronary heart disease; CHF, congestive heart failure; CV, cardiovascular; F, febuxostat; MI, myocardial infarction; P, placebo; RI, renal impairment; sUA, serum uric acid.

¹ sUA ≥8 mg/dL; ² American Rheumatology Association criteria.

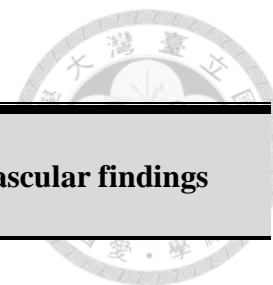


Table 4. Cardiovascular findings in long-term clinical trials of febuxostat

Trials	Arms	Sample size	Follow-up	Inclusion criteria	Main study endpoints % achieved sUA <6 mg/dL		Cardiovascular findings
FOCUS (phase 2) 2009	F: 40/80/120 mg	F: 8/79/29	Up to 5 years	Open-label extension study of TMX-00-004 phase 2 trial	At 5 years F: 93% (54/58*100%) Discontinuous rate F: 50%		<u>Serious cardiac disorders</u> F: 5%; 5 AF, 1 AV block AF was the top 1 serious AE
EXCEL (phase 3) 2009	F: 80/120 mg A: 300 mg	(Initial Tx) F: 649/292 A: 145 (At month 6) F: 606/388 A: 92	Up to 40 months	Open-label extension study of FACT and APEX phase 3 trials	At 1 month F: 81%/87% A: 46% Discontinuous rate F: 32.0%/44.1% A: 62%	At 12 month F: 89%/86% A: 82%	<u>Serious cardiac disorders</u> F: 5.7%/3.5% (3 PPY/2 PPY) A: 2.8% (3 PPY) <u>Serious vascular disorders</u> F: 1.2%/0.8% (<1 PPY/<1 PPY) A: 1.1% (1 PPY) <u>6 CV death in F groups</u>

Abbreviations: A, allopurinol; AE, adverse event; AF, atrial fibrillation; AV, atrioventricular; CV, cardiovascular; F, febuxostat; PPY, per person year; sUA, serum uric acid; Tx, treatment.



Table 5. Cardiovascular outcomes related clinical trials of febuxostat

Trials	Arms	Sample size	Follow-up	Inclusion criteria	Study endpoints
CARES (phase 3) 2018 in USA	F: 40 mg ¹ A: 300(200) mg ² (double-blind)	F: 3098 A: 3092	Median: 32 months Max: 85 months	Male age ≥50 Female age ≥55 sUA ≥7 mg/dL Gout ³ History of CV disease ⁴	<u>Primary</u> Composite ⁵ : HR=1.03 (0.87-1.23) <u>Secondary (list significant results only)</u> CV death: HR=1.34 (1.03-1.73) All cause death: HR=1.22 (1.01-1.47)
FAST (phase 3) started in 2011 in UK and Denmark	F: 80(up to 120) mg A: optimized dose (open-label)	2853 per arm	Average of 3 years	Age ≥60 Prescribed A for hyperuricemia and have ≥1 additional CV risk factor	APTCC CV endpoint (nonfatal MI, nonfatal stroke, CV death)

Abbreviations: A, allopurinol; APTCC, antiplatelet trialists collaboration; CV, cardiovascular; F, febuxostat; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction; sUA, serum uric acid.

¹ increase to 80 mg at week 2 visit if sUA >6 mg/dL

² 300 mg for normal to mild renal impairment (CrCl ≥60 mL/min), increase in 100-mg increments/month until sUA <6 mg/dL or dose =600 mg; 200 mg for moderate renal impairment (30 ≤ CrCl ≤59 mL/min), increase in 100-mg increments/month until sUA <6 mg/dL or dose =400 mg

³ American Rheumatology Association criteria

⁴ myocardial infarction, hospitalization for unstable angina, stroke, hospitalization for transient ischemic attack, peripheral vascular disease, or diabetes mellitus with evidence of microvascular or macrovascular disease

⁵ cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or urgent revascularization for unstable angina

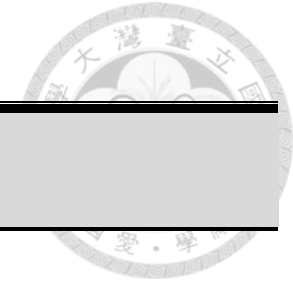


Table 6. Definitions of study endpoints

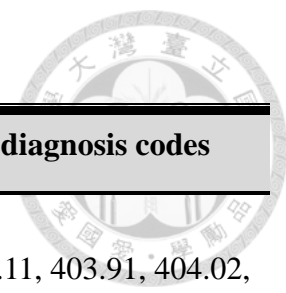
Study endpoints	ICD-9-CM diagnosis codes OR Cause of death in DEATH (column ICD10)
MACE composite endpoint	
Hospitalization for myocardial infarction (MI)	410.xx
Hospitalization for ischemic stroke (IS)	433.xx, 434.xx
Hospitalization for cardiovascular death	I01-I99 (ICD10)
Venous thromboembolism (VTE)	
Hospitalization for pulmonary embolism (PE)	415.1x
Hospitalization for deep vein thrombosis (DVT)	451.1x, 451.2x, 451.81, 451.9x, 453.1x, 453.2x, 453.8x, 453.9x
Hospitalization for myocardial infarction (MI)	410.xx
Hospitalization for ischemic stroke (IS)	433.xx, 434.xx
Hospitalization for heart failure (HF)	428.xx
Hospitalization for atrial fibrillation (AF)	427.31
Cardiovascular death	I01-I99 (ICD10)
All-cause mortality	

Abbreviation: MACE, major adverse cardiovascular events.

Table 7. Comorbidities and diagnosis codes

Comorbidities	ICD-9-CM diagnosis codes
Diseases of circulatory system	
Myocardial infarction (MI)*	410.xx, 412.xx
Other ischemic heart disease	411.xx, 413.xx, 414.xx
Heart failure (HF)*	398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93, 425.4-425.9, 428.xx
Cardiomyopathy	425.xx
Cardiac arrhythmias*	426.0x, 426.10, 426.12, 426.13, 426.7x, 426.9x, 427.0x-427.4x, 427.6x-427.9x, 785.0x, 996.01, 996.04, V45.0x, V53.3x
Valvular heart disease (VHD)*	093.2x, 394.xx-397.xx, 424.xx, 746.3x-746.6x, V42.2x, V43.3x
Transient ischemic attack (TIA)	435.xx
Ischemic stroke (IS)	433.xx, 434.xx
Hemorrhagic stroke (HS)	430.xx-432.xx
Pulmonary embolism (PE)	415.1x
Deep vein thrombosis (DVT)	451.1x, 451.2x, 451.81, 451.9x, 453.1x, 453.2x, 453.8x, 453.9x
Peripheral vascular disease (PVD)*	093.0x, 437.3x, 440.xx, 441.xx, 443.1x, -443.9x, 447.1x, 557.1x, 557.9x, V43.4x
Hypertension (HTN)*	401.xx-405.xx
Endocrine and metabolic diseases	
Gout	274.xx
Diabetes mellitus (DM)*	250.xx
Hyperlipidemia	272.xx
Obesity*	278.0x
Disorders of thyroid gland	240.xx-246.xx

Table 7. Comorbidities and diagnosis codes (continued)



Comorbidities	ICD-9-CM diagnosis codes
Other diseases	
Renal impairment*	403.01, 403.11, 403.91, 404.02, 404.03, 404.12, 404.13, 404.92, 404.93, 585.xx, 586.xx, 588.0x, V42.0x, V45.1x, V56.xx
Liver disease*	070.22, 070.23, 070.32, 070.33, 070.44, 070.54, 070.6, 070.9, 456.0x-456.2x, 570.xx, 571.xx, 572.2x-572.8x, 573.3x, 573.4x, 573.8x, 573.9x, V42.7x
Solid malignancy*	140.xx-172.xx, 174.xx-199.xx
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	491.xx, 492.xx, 496.xx
Peptic ulcer disease*	531.xx-534.xx

*: Reference from Medical Care. 2005;43(11):1130-1139.



Table 8. Comedications and ATC drug codes

Comedications	ATC drug codes
Gout or hyperuricemia related medications	
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	M01A
Colchicine	M04AC01
Systemic corticosteroids	H02A, H02B, M01BA
Benzbromarone	M04AB03
Probenecid	M04AB01
Sulfinpyrazone	M04AB02
Cardiovascular related medications	
α -blockers	C02CA, C02LE
β -blockers	C07
Calcium channel blockers (CCBs)	C08, C09BB, C09DB, C09DX01, C09DX03, C10BX03
Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) / angiotensin receptor blockers (ARBs) / aliskiren	C09
Diuretics	C03, C02L, C07B, C07C, C07D, C08G, C09BA, C09DA, C09DX01, C09DX03, C09XA52
Vaughan Williams class I or class III antiarrhythmic agents	C01B
Digoxin	C01AA05
Nitrate	C01DA
Anticoagulants	B01AA, B01AB, B01AE, B01AF
Aspirin	B01AC06, M01BA03, N02BA01, N02BA51
Antiplatelets other than aspirin	B01AC (exclusive of B01AC06 and B01AC56)
Statins	C10AA, C10B
Fibrates	C10AB, C10BA03
Antihyperglycemic agents	A10B
Insulins	A10A

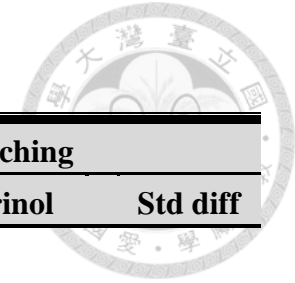


Table 9. Baseline characteristics before and after matching

	Before matching			After 1:1 matching		
	Febuxostat	Allopurinol	Std diff	Febuxostat	Allopurinol	Std diff
Number of subjects	56262	214161		44111	44111	
Age (SD)	65.9 (15.5)	58.3 (16.4)	0.48	65.0 (15.7)	64.1 (15.0)	0.06
Gender (%)			0.16			0.01
Female	15509 (27.6)	45035 (21.0)		11335 (25.7)	11159 (25.3)	
Male	40655 (72.3)	168180 (78.5)		32694 (74.1)	32863 (74.5)	
Missing	98 (0.2)	946 (0.4)		82 (0.2)	89 (0.2)	
Index date (%)			1.28			0.00
Before Mar. 1, 2014	7735 (13.8)	142443 (66.5)		7735 (17.5)	7735 (17.5)	
After Mar. 1, 2014	48527 (86.3)	71718 (33.5)		36376 (82.5)	36376 (82.5)	
Comorbidity prior to index date (%)						
Myocardial infarction	1884 (3.4)	3761 (1.8)	0.10	1388 (3.2)	1235 (2.8)	0.02
Other ischemic heart disease	12372 (22.0)	30199 (14.1)	0.21	9390 (21.3)	8582 (19.5)	0.05
Heart failure	8776 (15.6)	17071 (8.0)	0.24	6264 (14.2)	5405 (12.3)	0.06
Cardiomyopathy	505 (0.9)	1242 (0.6)	0.04	380 (0.9)	347 (0.8)	0.01
Cardiac arrhythmia	5641 (10.0)	14345 (6.7)	0.12	4249 (9.6)	4014 (9.1)	0.02
Valvular heart disease	2995 (5.3)	7133 (3.3)	0.10	2259 (5.1)	2067 (4.7)	0.02
Transient ischemic attack	1083 (1.9)	2972 (1.4)	0.04	800 (1.8)	833 (1.9)	-0.01
Ischemic stroke	3812 (6.8)	9104 (4.3)	0.11	2847 (6.5)	2649 (6.0)	0.02
Hemorrhagic stroke	584 (1.0)	1844 (0.9)	0.02	439 (1.0)	463 (1.1)	-0.01

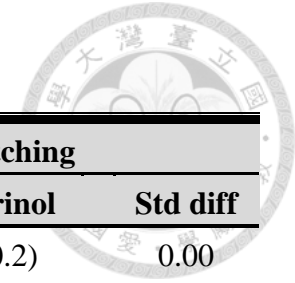


Table 9. Baseline characteristics before and after matching (continued)

	Before matching			After 1:1 matching		
	Febuxostat	Allopurinol	Std diff	Febuxostat	Allopurinol	Std diff
Pulmonary embolism	102 (0.2)	246 (0.1)	0.02	76 (0.2)	75 (0.2)	0.00
Deep vein thrombosis	516 (0.9)	1045 (0.5)	0.05	370 (0.8)	317 (0.7)	0.01
Peripheral vascular disease	2297 (4.1)	6685 (3.1)	0.05	1681 (3.8)	1732 (3.9)	-0.01
Hypertension	40320 (71.7)	114798 (53.6)	0.38	30433 (69.0)	30332 (68.8)	0.00
Gout	29368 (52.2)	152472 (71.2)	-0.40	24597 (55.8)	26440 (59.9)	-0.08
Diabetes mellitus	23080 (41.0)	51308 (24.0)	0.37	16875 (38.3)	15480 (35.1)	0.07
Hyperlipidemia	21037 (37.4)	61091 (28.5)	0.19	16566 (37.6)	16497 (37.4)	0.00
Obesity	379 (0.7)	1248 (0.6)	0.01	313 (0.7)	300 (0.7)	0.00
Disorders of thyroid gland	1485 (2.6)	3758 (1.8)	0.06	1128 (2.6)	1028 (2.3)	0.01
Renal impairment	22210 (39.5)	27029 (12.6)	0.64	10266 (23.3)	10266 (23.3)	0.00
Liver disease	6514 (11.6)	25089 (11.7)	0.00	5241 (11.9)	5515 (12.5)	-0.02
Solid malignancy	4582 (8.1)	11963 (5.6)	0.10	3400 (7.7)	3259 (7.4)	0.01
Chronic obstructive pulmonary disease	4281 (7.6)	12617 (5.9)	0.07	3237 (7.3)	3135 (7.1)	0.01
Peptic ulcer disease	10379 (18.5)	35237 (16.5)	0.05	7877 (17.9)	8030 (18.2)	-0.01
Comedication prior to index date (%)						
NSAIDs	35672 (63.4)	166829 (77.9)	-0.32	28960 (65.7)	30484 (69.1)	-0.07
Colchicine	24013 (42.7)	117906 (55.1)	-0.25	19920 (45.2)	20783 (47.1)	-0.04
Corticosteroids	21071 (37.5)	72971 (34.1)	0.07	16168 (36.7)	16382 (37.1)	-0.01
Benzbromarone	23781 (42.3)	60760 (28.4)	0.29	19089 (43.3)	19089 (43.3)	0.00

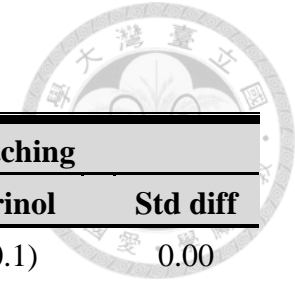


Table 9. Baseline characteristics before and after matching (continued)

	Before matching			After 1:1 matching		
	Febuxostat	Allopurinol	Std diff	Febuxostat	Allopurinol	Std diff
Probenecid	38 (0.1)	252 (0.1)	-0.02	36 (0.1)	33 (0.1)	0.00
Sulfinpyrazone	2782 (4.9)	5253 (2.5)	0.13	2333 (5.3)	1783 (4.0)	0.06
α -blockers	8812 (15.7)	17334 (8.1)	0.24	6072 (13.8)	5236 (11.9)	0.06
β -blockers	26547 (47.2)	70439 (32.9)	0.29	19865 (45.0)	18922 (42.9)	0.04
Calcium channel blockers	36872 (65.5)	100608 (47.0)	0.38	27577 (62.5)	26877 (60.9)	0.03
ACEIs / ARBs / aliskiren	38435 (68.3)	100362 (46.9)	0.44	29148 (66.1)	28273 (64.1)	0.04
Diuretics	31914 (56.7)	81230 (37.9)	0.38	23460 (53.2)	22334 (50.6)	0.05
Class I / III antiarrhythmic agents	4176 (7.4)	10048 (4.7)	0.11	3098 (7.0)	2836 (6.4)	0.02
Digoxin	2216 (3.9)	6142 (2.9)	0.06	1717 (3.9)	1633 (3.7)	0.01
Nitrate	12645 (22.5)	27099 (12.7)	0.26	9101 (20.6)	8080 (18.3)	0.06
Anticoagulants	6337 (11.3)	13334 (6.2)	0.18	4637 (10.5)	4202 (9.5)	0.03
Aspirin	19658 (34.9)	58532 (27.3)	0.16	14937 (33.9)	14769 (33.5)	0.01
Antiplatelets other than aspirin	14540 (25.8)	32362 (15.1)	0.27	10430 (23.6)	9758 (22.1)	0.04
Statins	26621 (47.3)	61732 (28.8)	0.39	20143 (45.7)	19112 (43.3)	0.05
Fibrates	6001 (10.7)	22339 (10.4)	0.01	4719 (10.7)	4949 (11.2)	-0.02
Antihyperglycemic agents	20879 (37.1)	47176 (22.0)	0.34	15508 (35.2)	14242 (32.3)	0.06
Insulins	11748 (20.9)	18627 (8.7)	0.35	7974 (18.1)	6494 (14.7)	0.09

Abbreviation: Std diff, standardized difference.



Table 10. Main results (as-treated analytic approach)

	Febuxostat users (n=44,111)				Allopurinol users (n=44,111)				HR (95% CI)
	No. of events	Mean time to event [#]	Mean follow-up [#]	Incidence*	No. of events	Mean time to event [#]	Mean follow-up [#]	Incidence*	
MACE composite	968	152.2	199.8	40.1	741	162.8	158.0	38.8	1.07 (0.97-1.18)
VTE	87	147.4	201.8	3.6	65	137.5	160.1	3.4	1.10 (0.80-1.51)
Hospitalization for									
CV-related problems									
(1) Myocardial infarction	272	154.2	201.3	11.2	193	186.5	159.4	10.0	1.14 (0.95-1.37)
(2) Ischemic stroke	344	167.7	200.7	14.2	298	164.1	158.9	15.5	0.93 (0.80-1.09)
(3) Heart failure	1423	138.5	195.9	60.1	963	142.5	156.1	51.0	1.22 (1.13-1.33)
(4) Atrial fibrillation	573	140.5	199.8	23.7	396	141.3	158.7	20.7	1.19 (1.05-1.36)
Cardiovascular death	468	137.1	202.2	19.2	334	148.9	160.3	17.2	1.19 (1.03-1.36)
All-cause mortality	1630	125.6	202.2	66.7	1301	126.1	160.3	67.1	1.07 (0.99-1.15)

[#] unit: days * unit: per 1000 person-year

Abbreviations: CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular events; VTE, venous thromboembolism.



Table 11. Sensitivity analysis: used intention-to-treat analytic approach

	Febuxostat users (n=44,111)				Allopurinol users (n=44,111)				HR (95% CI)
	No. of events	Mean time to event [#]	Mean follow-up [#]	Incidence*	No. of events	Mean time to event [#]	Mean follow-up [#]	Incidence*	
MACE composite	1770	239.3	381.5	38.4	1888	303.4	449.7	34.7	1.08 (1.01-1.15)
VTE	142	237.2	387.9	3.0	154	266.9	459.4	2.8	1.04 (0.83-1.31)
Hospitalization for CV-related problems									
(1) Myocardial infarction	467	245.8	385.8	10.0	483	327.3	456.7	8.8	1.13 (1.00-1.29)
(2) Ischemic stroke	628	253.9	384.5	13.5	769	299.0	453.6	14.0	0.94 (0.84-1.04)
(3) Heart failure	2194	204.2	372.0	48.8	2022	256.9	440.9	38.0	1.23 (1.16-1.31)
(4) Atrial fibrillation	919	213.0	382.4	19.9	877	259.9	453.1	16.0	1.19 (1.08-1.31)
Cardiovascular death	912	229.9	389.1	19.4	914	310.1	460.8	16.4	1.16 (1.06-1.27)
All-cause mortality	3215	227.8	389.1	68.4	3571	290.5	460.8	64.1	1.04 (0.99-1.09)

[#] unit: days * unit: per 1000 person-year

Abbreviations: CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular events; VTE, venous thromboembolism.



Table 12. Sensitivity analysis: restricted study endpoints to primary diagnosis

	Febuxostat users (n=44,111)			Allopurinol users (n=44,111)			HR (95% CI)
	No. of events	Mean follow-up [#]	Incidence*	No. of events	Mean follow-up [#]	Incidence*	
MACE composite	838	200.4	34.6	631	158.6	32.9	1.09 (0.98-1.21)
VTE	26	202.1	1.1	29	160.2	1.5	0.74 (0.44-1.26)
Hospitalization for heart-related problems							
(1) Myocardial infarction	179	201.5	7.4	138	159.6	7.2	1.04 (0.83-1.30)
(2) Ischemic stroke	262	201.1	10.8	211	159.3	11.0	0.99 (0.83-1.19)
(3) Heart failure	586	199.6	24.3	349	158.7	18.2	1.38 (1.21-1.58)
(4) Atrial fibrillation	34	202.1	1.4	21	160.3	1.1	1.33 (0.77-2.29)

[#] unit: days * unit: per 1000 person-year

Abbreviations: CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular events; VTE, venous thromboembolism.



Table 13. Sensitivity analysis: only included patient from outpatient encounter

	Febuxostat users (n=39,949)			Allopurinol users (n=39,949)			HR (95% CI)
	No. of events	Mean follow-up [#]	Incidence*	No. of events	Mean follow-up [#]	Incidence*	
MACE composite	770	210.4	33.4	593	168.5	32.2	1.05 (0.95-1.17)
VTE	81	211.9	3.5	56	169.7	3.0	1.21 (0.86-1.70)
Hospitalization for heart-related problems							
(1) Myocardial infarction	243	211.5	10.5	186	169.2	10.0	1.06 (0.87-1.28)
(2) Ischemic stroke	314	211.0	13.6	248	168.9	13.4	1.03 (0.87-1.21)
(3) Heart failure	1307	207.9	57.4	877	166.8	48.0	1.24 (1.14-1.35)
(4) Atrial fibrillation	513	210.4	22.3	346	168.6	18.8	1.24 (1.08-1.42)
Cardiovascular death	277	212.1	11.9	203	169.7	10.9	1.10 (0.92-1.32)
All-cause mortality	905	212.1	39.0	679	169.7	36.6	1.08 (0.97-1.19)

[#] unit: days * unit: per 1000 person-year

Abbreviations: CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular events; VTE, venous thromboembolism.

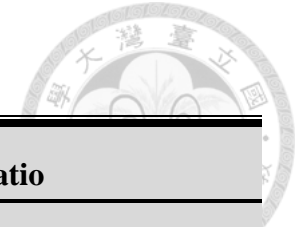


Table 14. Dose-response analyses in febuxostat users

	Crude hazard ratio			Adjusted hazard ratio		
	≤0.5 DDD	>0.5, ≤1 DDD	>1 DDD	≤0.5 DDD	>0.5 DDD, ≤1 DDD	>1 DDD
		HR (95% CI)	HR (95% CI)		aHR (95% CI)	aHR (95% CI)
MACE composite	reference	1.01 (0.85-1.19)	1.25 (0.98-1.61)	reference	1.22 (1.03-1.46)	1.51 (1.17-1.94)
VTE	reference	1.77 (0.97-3.24)	1.75 (0.72-4.22)	reference	2.15 (1.16-3.99)	1.81 (0.74-4.45)
Hospitalization for						
CV-related problems						
(1) Myocardial infarction	reference	1.00 (0.71-1.40)	0.93 (0.53-1.63)	reference	1.14 (0.80-1.62)	1.10 (0.62-1.93)
(2) Ischemic stroke	reference	1.36 (1.03-1.80)	1.68 (1.13-2.49)	reference	1.70 (1.28-2.26)	2.10 (1.41-3.14)
(3) Heart failure	reference	1.37 (1.19-1.59)	1.55 (1.25-1.93)	reference	1.83 (1.57-2.13)	1.98 (1.59-2.46)
(4) Atrial fibrillation	reference	1.53 (1.22-1.91)	2.00 (1.47-2.71)	reference	1.92 (1.53-2.42)	2.36 (1.73-3.22)

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; DDD, defined daily dose; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular events; VTE, venous thromboembolism.

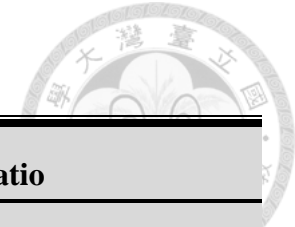
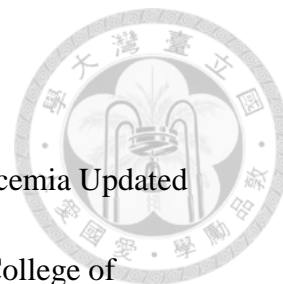


Table 15. Dose-response analyses in allopurinol users

	Crude hazard ratio			Adjusted hazard ratio		
	≤0.5 DDD	>0.5, ≤1 DDD	>1 DDD	≤0.5 DDD	>0.5 DDD, ≤1 DDD	>1 DDD
		HR (95% CI)	HR (95% CI)		HR (95% CI)	HR (95% CI)
MACE composite	reference	0.69 (0.47-1.01)	1.04 (0.33-3.24)	reference	1.07 (0.73-1.59)	1.80 (0.58-5.65)
VTE	reference	2.33 (1.12-4.85)	-	reference	3.45 (1.59-7.51)	-
Hospitalization for						
CV-related problems						
(1) Myocardial infarction	reference	1.00 (0.48-2.08)	1.56 (0.22-11.2)	reference	1.44 (0.68-3.05)	3.03 (0.42-22.2)
(2) Ischemic stroke	reference	0.85 (0.50-1.45)	0.79 (0.11-5.64)	reference	1.27 (0.73-2.18)	1.33 (0.19-9.60)
(3) Heart failure	reference	0.82 (0.59-1.13)	0.29 (0.04-2.07)	reference	1.59 (1.14-2.23)	0.53 (0.07-3.77)
(4) Atrial fibrillation	reference	0.89 (0.57-1.37)	1.12 (0.28-4.51)	reference	1.52 (0.97-2.38)	1.73 (0.42-7.16)

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; DDD, defined daily dose; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular events; VTE, venous thromboembolism.

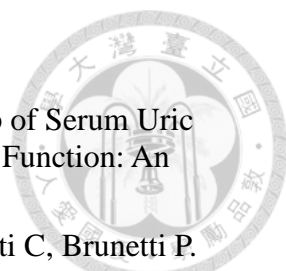
參考文獻

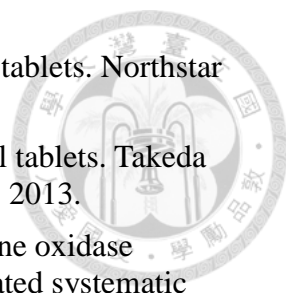


1. Taiwan Guideline for the Management of Gout and Hyperuricemia Updated 2013. *Taiwan Rheumatology Association*.
2. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1431-1446.
3. Allopurinol. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. U.S. Food and Drug Administration.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=016084>. Accessed Mar. 29, 2018.
4. Uloric (febuxostat) Tablets. Drug Approval Package. U.S. Food and Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021856s000TOC.cfm. Accessed Mar. 29, 2018.
5. Adenuric (febuxostat). Human medicines. European Medicines Agency.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000777/human_med_000627.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed Mar. 29, 2018.
6. Review Reports: Drugs. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.
<http://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0001.html#select6>. Accessed Mar. 29, 2018.
7. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Mar. 29, 2018.
8. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=20&menu_id=712&WD_ID=831. Accessed Mar. 29, 2018.
9. Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 3/28/2018).
10. Taiwan Guideline for the Management of Gout and Hyperuricemia Updated 2016. *Taiwan Rheumatology Association*.
11. Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450-2461.
12. Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):916-923.
13. Schumacher HR, Jr., Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind,


- parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540-1548.
14. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1273-1282.
15. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63.
16. Schumacher HR, Jr., Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(2):188-194.
17. Gandhi PK, Gentry WM, Botorff MB. Cardiovascular thromboembolic events associated with febuxostat: investigation of cases from the FDA adverse event reporting system database. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(6):562-566.
18. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200-1210.
19. Uloric (febuxostat): Drug Safety Communication - FDA to Evaluate Increased Risk of Heart-related Death. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm585281.htm>. Accessed Apr. 6, 2018.
20. Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(8):443-449.
21. Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, March LM. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):811-827.
22. Chang HY, Pan WH, Yeh WT, Tsai KS. Hyperuricemia and gout in Taiwan: results from the Nutritional and Health Survey in Taiwan (1993-96). *J Rheumatol.* 2001;28(7):1640-1646.
23. 2005-2008 國人尿酸及痛風之狀況. Nutrition And Health Survey in Taiwan. <http://nahsit-form.ibms.sinica.edu.tw/node/20>. Accessed May 12, 2018.
24. Chuang SY, Lee SC, Hsieh YT, Pan WH. Trends in hyperuricemia and gout prevalence: Nutrition and Health Survey in Taiwan from 1993-1996 to 2005-2008. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011;20(2):301-308.
25. Chen JH, Yeh WT, Chuang SY, Wu YY, Pan WH. Gender-specific risk factors for incident gout: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2012;31(2):239-245.
26. Kuo CF, Grainge MJ, See LC, et al. Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:13.
27. Smith E, Hoy D, Cross M, et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1470-1476.
28. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977;20(3):895-900.
29. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism

- collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2557-2568.
30. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* 2012;380(9859):2095-2128.
 31. Borghi C, Verardi FM, Pareo I, Bentivenga C, Cicero AF. Hyperuricemia and cardiovascular disease risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(10):1219-1225.
 32. Brand FN MD, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1985;121(1):11-8.
 33. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(1):102-110.
 34. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int.* 2004;66(4):1465-1470.
 35. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;63(25):2935-2959.
 36. Grassi D, Ferri L, Desideri G, et al. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* 2013;19(13):2432-2438.
 37. Ndrepepa G, Braun S, Haase HU, et al. Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2012;109(9):1260-1265.
 38. Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):15-24.
 39. Dutta A, Henley W, Pilling LC, Wallace RB, Melzer D. Uric acid measurement improves prediction of cardiovascular mortality in later life. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(3):319-326.
 40. Savarese G, Ferri C, Trimarco B, et al. Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(8):707-714.
 41. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381.
 42. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med.* 1993;14(6):615-631.
 43. Odden MC, Amadu AR, Smit E, Lo L, Peralta CA. Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002. *Am J*

- 
- Kidney Dis.* 2014;64(4):550-557.
44. Kang E, Hwang SS, Kim DK, et al. Sex-specific Relationship of Serum Uric Acid with All-cause Mortality in Adults with Normal Kidney Function: An Observational Study. *J Rheumatol.* 2017;44(3):380-387.
 45. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension.* 2000;36(6):1072-1078.
 46. Hsu SP. Serum uric acid levels show a 'J-shaped' association with all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2004;19(2):457-462.
 47. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29-42.
 48. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(11):4134-4139.
 49. Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf.* 2008;31(8):643-665.
 50. Yu KH, Chen DY, Chen JH, et al. Management of gout and hyperuricemia: Multidisciplinary consensus in Taiwan. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(4):772-787.
 51. Cheng CL, Chao PH, Hsu JC, Weng MM, On AW, Yang YH. Utilization patterns of antihyperuricemic agents following safety announcement on allopurinol and benzbromarone by Taiwan Food and Drug Administration. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(3):309-313.
 52. Robbins N, Koch SE, Tranter M, Rubinstein J. The history and future of probenecid. *Cardiovasc Toxicol.* 2012;12(1):1-9.
 53. Frampton JE. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs.* 2015;75(4):427-438.
 54. Chinchilla SP, Urionaguena I, Perez-Ruiz F. Febuxostat for the chronic management of hyperuricemia in patients with gout. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(5):665-673.
 55. 「藥品給付規定」修正. Febuxostat (如 Feburic) 之給付規定 (自 101 年 4 月 1 日起生效). 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.tsim.org.tw/helth/hel245_m462.html. Accessed Mar. 29, 2018.
 56. 「藥品給付規定」修正. Febuxostat (如 Feburic) 之給付規定 (自 103 年 3 月 1 日起生效). 衛生福利部中央健康保險署.
http://www.nhi.gov.tw/Resource/bulletin/5016_%E4%BF%AE%E6%AD%A3%E8%A6%8F%E5%AE%9A.pdf. Accessed Mar. 29, 2018.
 57. 「藥品給付規定」修正. Febuxostat (如 Feburic) 之給付規定 (自 105 年 8 月 1 日起生效). 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Resource/bulletin/6455_1050035921-2.pdf. Accessed Mar. 29, 2018.

- 
58. Product Information: allopurinol oral tablets, allopurinol oral tablets. Northstar Rx LLC (per DailyMed), Memphis, TN, 2015.
59. Product Information: ULORIC(R) oral tablets, febuxostat oral tablets. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. (per DailyMed), Deerfield, IL, 2013.
60. Zhang J, Dierckx R, Mohee K, Clark AL, Cleland JG. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: an updated systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2017;4(1):40-45.
61. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18(1):24.
62. Kim SC, Schneeweiss S, Choudhry N, Liu J, Glynn RJ, Solomon DH. Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: a cohort study. *Am J Med.* 2015;128(6):653 e657-653 e616.
63. Larsen KS, Pottgard A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of Allopurinol on Cardiovascular Outcomes in Hyperuricemic Patients: A Cohort Study. *Am J Med.* 2016;129(3):299-306 e292.
64. Kok VC, Horng JT, Chang WS, Hong YF, Chang TH. Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *PLoS One.* 2014;9(6):e99102.
65. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(7):1144-1153.
66. White WB, Chohan S, Dabholkar A, Hunt B, Jackson R. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities. *Am Heart J.* 2012;164(1):14-20.
67. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open.* 2014;4(7):e005354.
68. National Health Insurance Annual Report: 2016-2017. National Health Insurance Administration, Ministry of Health and Welfare, Executive Yuan; 2016.
69. Halpern R, Mody RR, Fuldeore MJ, Patel PA, Mikuls TR. Impact of noncompliance with urate-lowering drug on serum urate and gout-related healthcare costs: administrative claims analysis. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(7):1711-1719.
70. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R46.
71. Cheng CL, Kao YH, Lin SJ, Lee CH, Lai ML. Validation of the National Health Insurance Research Database with ischemic stroke cases in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(3):236-242.
72. Cheng C-L, Lee C-H, Chen P-S, Li Y-H, Lin S-J, Yang Y-HK. Validation of Acute Myocardial Infarction Cases in the National Health Insurance Research

- Database in Taiwan. *Journal of Epidemiology*. 2014;24(6):500-507.
73. Harriss LR, Ajani AE, Hunt D, et al. Accuracy of national mortality codes in identifying adjudicated cardiovascular deaths. *Aust N Z J Public Health*. 2011;35(5):466-476.
74. Chen JH, Lan JL, Cheng CF, et al. Effect of Urate-lowering Therapy on the Risk of Cardiovascular Disease and All-cause Mortality in Patients with Gout: A Case-matched Cohort Study. *J Rheumatol*. 2015;42(9):1694-1701.
75. Wu CS, Chang CM, Chen CY, et al. Association between antidepressants and venous thromboembolism in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(1):31-37.
76. Lin TC, Lee CH, Yang CY, Yang YH, Lin SJ. Incidence and risk of venous thromboembolism among Taiwan osteoporotic fracture population under osteoporosis pharmacological treatments. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1599-1607.
77. Lee CH, Cheng CL, Kao Yang YH, Lin LJ. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women in Taiwan - a 10-year nationwide population-based study. *Circ J*. 2015;79(5):1107-1114.
78. Mao YC, Chen ST, Chen CH, Hsieh KP, Gan KH. Rivaroxaban in preventing venous thromboembolism after arthroplastic surgery in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31(10):534-539.
79. Peng KP, Chen YT, Fuh JL, Tang CH, Wang SJ. Association between migraine and risk of venous thromboembolism: A nationwide cohort study. *Headache*. 2016;56(8):1290-1299.
80. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med*. 2004;117(1):19-25.
81. Birman-Deych E, Waterman AD, Yan Y, Nilasena DS, Radford MJ, Gage BF. Accuracy of ICD-9-CM codes for identifying cardiovascular and stroke risk factors. *Med Care*. 2005;43(5):480-485.
82. Saczynski JS, Andrade SE, Harrold LR, et al. A systematic review of validated methods for identifying heart failure using administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21 Suppl 1:129-140.
83. Jensen PN, Johnson K, Floyd J, Heckbert SR, Carnahan R, Dublin S. A systematic review of validated methods for identifying atrial fibrillation using administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21 Suppl 1:141-147.
84. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43(11):1130-1139.
85. ATC/DDD Index 2018. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Apr. 25, 2018.
86. 健保用藥品項. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=238507DCFE832EAE&topn=3FC7D09599D25979. Accessed Apr. 25, 2018.

- 
87. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399-424.
88. Austin PC. Using the Standardized Difference to Compare the Prevalence of a Binary Variable Between Two Groups in Observational Research. *Communications in Statistics - Simulation and Computation.* 2009;38(6):1228-1234.
89. Austin PC. A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. *Stat Med.* 2014;33(6):1057-1069.
90. Deb S, Austin PC, Tu JV, et al. A Review of Propensity-Score Methods and Their Use in Cardiovascular Research. *Can J Cardiol.* 2016;32(2):259-265.
91. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat.* 2011;10(2):150-161.
92. Sun X, Ioannidis JP, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA.* 2014;311(4):405-411.
93. Ferreira JC, Patino CM. Subgroup analysis and interaction tests: why they are important and how to avoid common mistakes. *J Bras Pneumol.* 2017;43(3):162.
94. Xu X, Hu X, Lu Z, et al. Xanthine oxidase inhibition with febuxostat attenuates systolic overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *J Card Fail.* 2008;14(9):746-753.
95. Hwang SJ, Lee KH, Jang HH, et al. Febuxostat contributes to improvement of endothelial dysfunction in an experimental model of streptozocin-induced diabetic rats. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):e110-112.
96. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep.* 2014;4:4554.
97. Shirakura T, Nomura J, Matsui C, Kobayashi T, Tamura M, Masuzaki H. Febuxostat, a novel xanthine oxidoreductase inhibitor, improves hypertension and endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016;389(8):831-838.
98. Yu KH, Lai JH, Hsu PN, Chen DY, Chen CJ, Lin HY. Safety and efficacy of oral febuxostat for treatment of HLA-B*5801-negative gout: a randomized, open-label, multicentre, allopurinol-controlled study. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(4):304-311.
99. Essex MN, Hopps M, Bienen EJ, Udall M, Mardekian J, Makinson GT. Evaluation of the Relationship Between Serum Uric Acid Levels and Cardiovascular Events in Patients With Gout: A Retrospective Analysis Using Electronic Medical Record Data. *J Clin Rheumatol.* 2017;23(3):160-166.
100. Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients with Gout Initiating Febuxostat versus Allopurinol: A Population-Based Cohort Study. *Circulation.* 2018.