

新北市政府 111 年度自行研究報告

研究報告名稱：

非瓣膜性心房纖維顫動病人之新型口服
抗凝血劑藥品交互作用與中風相關性分
析：全國型巢式病例對照研究

研究機關：新北市立聯合醫院

研究人員：李銘嘉

研究期程：111.01.01-111.12.31

新北市政府 111 年度自行研究成果摘要表

計 畫 名 稱	非瓣膜性心房纖維顫動病人之新型口服抗凝血劑 藥品交互作用與中風相關性分析：全國型巢式病例 對照研究
期 程	自 111 年 1 月 1 日至 111 年 12 月 31 日
經 費	1,000,000 元
緣 起 與 目 的	本研究案預計使用健保署「全民健保資料庫」中衛生福利資料全人口檔，分析非瓣膜性心房顫動病人使用新型口服抗凝血劑藥品（Novel Oral-Anticoagulant, NOAC）後，發生藥品交互作用的情況與中風療效的相關性。
方 法 與 過 程	（一）本研究計畫之設計為巢式案例對照研究，預計使用之資料庫包括健保資料庫全人口檔及重大傷病資料檔，資料年份為 2012 年至 2018 年。 （二）研究對象：我們將由健保資料庫全人口檔，篩選出非瓣膜性心房纖維顫動的病人。心房纖維顫動的定義為在 2012 年至 2017 年間，任一個 365 天的區間內，符合有至少兩次門診或一次

住院診斷；且至少有一次的新型口服抗凝血劑藥品開立。

(三) 暴露變項 (Exposure variable)：是否併用 CYP3A4/ P-gp 抑制劑或誘導劑。

(四) 案例組定義為發生栓塞相關事件，栓塞相關事件的定義為住院之主診斷有以下之疾病診斷，詳列表三。指標日的定義為第一次發生栓塞相關事件的日期。對照組的定義，針對每一個案例，利用 incidence density sampling method 的方式，1:4 用指標日，年齡，性別和 NOACs 的藥品覆蓋率 PDC 進行配對。為了取得持續使用 NOAC 的族群，我們會篩選三組在 INDEX_DATE 前 3 個月內，NOAC 的 proportion of days covered (PDC) ≥ 0.8 的病人族群進行交互作用的分析，觀察 NOAC 之藥品交互作用與中風或栓塞事件的相關性。

(五) 研究目標：以了解 NOACs 與可能影響其血中濃度之藥品並用對於療效的影響，提供臨床有力的證據，降低未來發生藥品交互作用的風險。

	<p>(六) 統計方法：此研究為 time-matched case-control matching，因此使用 conditional logistic regression 進行統計分析，以呈現 Odds ratio 和 95% confidence interval，並且分成五個步驟進行多變量分析，首先單獨放入是否有藥品交互作用暴露之變項，其次第二步驟為藥品交互作用暴露，年齡、性別、收入和其他共病症，第三步驟為藥品交互作用暴露，年齡、性別、收入 and 高度中風風險分數，第四步驟為藥品交互作用暴露，年齡、性別、收入其他共病症和相關藥物暴露，第五步驟為藥品交互作用暴露，年齡、性別、收入、高度中風風險分數和相關藥物暴露。所有統計分析均為雙尾檢定，統計的顯著性定義在 $P\text{-value} < 0.05$，使用 SAS 9.4 版進行。</p>
<p>研究發現及建議</p>	<p>本研究結果顯示，當 NVAF 患者服用 NOACs 合併 CYP3A4/ P-gp 抑制劑、誘導劑或兩者聯合使用，均與增加 NVAF 患者發生中風的風險有正相關性。且發生中風之 NVAF 患者，相較於未發生中風者，有較高比例的共病症、多重用藥情形。</p>

	因此臨床上對於使用 NOACs 的 NVAF 患者，應避免合併使用 CYP3A4/ P-gp 抑制劑或誘導劑，以減少藥品交互作用的發生，影響治療效果。
備	註

研究內容

壹、摘要(包含研究目的、研究方法、重要發現、主要建議及政策意涵)。

研究目的：本研究案預計使用健保署「全民健保資料庫」中衛生福利資料全人口檔，分析非瓣膜性心房顫動病人使用新型口服抗凝血劑藥品 (Novel Oral-Anticoagulant, NOAC) 後，發生藥品交互作用的情況與中風療效的相關性。

研究方法：由臺灣全民健保資料庫中篩選出非瓣膜性心房纖維顫動的病人使用新型口服抗凝血劑者作為主要研究族群。從研究族群中篩選出發生中風或其他栓塞事件者作為病例組，在依據發生栓塞事件的日期，當時的年齡，性別以及藥品覆蓋率以一個案例配對出四個未發生中風或栓塞事件者作為本研究之對照組。暴露變相的定義為，發生中風或栓塞事件前 90 天內曾經合併使用 CYP3A4/ P-gp 抑制劑或誘導劑七天以上。並將併用情況分為四個組別，第一組：無併用者作為參考組；第二組：合併 CYP3A4/ P-gp 抑制劑者；第三組：合併 CYP3A4/ P-gp 誘導劑者；第四組：同時使用 CYP3A4/ P-gp 抑制劑與誘導劑者。使用條件式邏輯斯回歸，進行單變量與四個多變量分析，四個多變量模型分別將藥品交互作用的暴露、年齡、性別、收入、其他共病症、高度中風風險分數、其他相關藥物的暴露帶入。

分析不同情況下，藥品交互作用與中風和其他栓塞事件的關係。

研究結果：經過篩選條件後最終納入案例組 769 名、對照組 3,070 名進行比較。案例組與對照組的平均年齡均落在 77 歲上下(77.7 ± 9.7 , 77.7 ± 9.6 ; $p=0.541$)、性別比例相似(女性 51.0%, 50.9%; $p=0.962$)。經由校正年齡、性別、收入、高度中風風險分數、相關藥物使用後的多變量分析結果中，當 NOACs 合併 CYP3A4/ P-gp 抑制劑(adjusted odds ratio [aOR], 1.24; 95% confidence interval [CI], 1.03-1.50)、誘導劑(aOR, 1.53; 95% CI, 1.16-2.01)或者同時合併抑制劑與誘導劑(aOR, 1.69; 95% CI, 1.22-2.35)，和沒有合併使用相比均與增加中風或栓塞事件的風險有相關性。單變量模型與其他三者多變量模型中亦呈現一致的結果。

研究結論：非瓣膜性心房纖維顫動的患者使用新型口服抗凝血劑，當與 CYP3A4/ P-gp 抑制劑或誘導劑同時使用，與中風或其他栓塞事件的發生率具有正相關性。臨床上當這類病人使用新型口服抗凝血劑時，應避免合併使用 CYP3A4/ P-gp 受質的相關藥物，以防藥品交互作用的發生。

貳、主旨及背景說明(與現行業務關聯性)。

依據美國慢性病預防與健康促進國家中心(National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion)廣泛定義慢性病為持續一年以上且需要醫療照護或日常生活受限或兩者皆有的情況。在美國，心臟病、癌症和糖尿病是造成死亡和失能的主要原因，此外每年也導致 3.8 兆美金的醫療照護支出。在美國，十個人中就有六個人具有一種慢性疾病，而且四個人更是有兩種以上的慢性疾病[1, 2]。在台灣，透過健保資料庫的研究發現，多重慢性病的盛行率由 2000 年的 9.6% 上升至 2010 年的 17.1%，這個情況在 65 歲以上的老人更是嚴重，從 2000 年的 42.3% 上升至 2010 年的 64.5%，足足上升了 52.5%[3]。這是因為隨著全球死亡率的下降，人們活得越久，就有更多失能 and 多重共病症的情況，而且對於全球健康照護的需求是逐年增加[4]。

臨床上常依照學會公告的治療準則指引治療各類疾病，但是大多文的文獻並沒有討論在老人有多重共病時的處理，在各自使用每種疾病的用藥後，常導致多重用藥的情況[5]。依據 Bushardt et al. 在一篇文獻回顧中指出，最常見的多重用藥定義為同時間使用超過五種藥品以上[6]。依據這樣的定義，大於 75 歲以上的老人，約有 25% 至 50% 的比率使用超過五種以上的藥品[7, 8]。在台灣更是隨著年份改變，增

加多重用藥的比率，從 1999 年的 41.5%，2003 年的 51.3%，在 2007 年已達 57.1%^[9]。

參、相關研究、文獻之檢討。

多重用藥可能導致藥品交互作用的風險增加，Wolff et al.曾指出多重用藥的比起無多重用藥的病人，會增加3.7倍藥品交互作用的風險(Odds ratio[OR] = 3.7, 95% confidence interval[CI] = 3.5-3.9)[10]。藥品交互作用可能會影響藥品的療效或增加副作用的發生機率。例如併用carbapenem類抗生素和valproic acid抗癲癇藥品可能降低valproic acid的血中濃度，增加癲癇發作的風險[11]。Levofloxacin抗生素和陽離子的制酸劑併用時，會降低levofloxacin的吸收達22-44%[12]。Bucsa et al.曾經指出在住院時有潛在的藥品交互作用可能會增加藥品不良反應的發生(OR=4.02, 95%CI=1.22-13.28, p=0.019)[13]。在一個巴西的初級公共衛生系統研究中發現，共收入433位病人，藥品交互作用相關的副作用約6%，其中以warfarin為最多(37%)，其次為acetylsalicylic acid(17%)，digoxin(17%)和spironolactone(17%)[14]。研究中發生的副作用以腸胃道出血為最多(37%)，其次是高血鉀(17%)和肌肉毒性(13%)[14]。過去也有文獻指出藥品交互作用和住院天數與住院醫療花費相關[15]，甚至更有文獻提出和死亡率也有相關性[16]。但過往研究交互作用的文獻多數為藥物動力學，案例報告或是單一中心的研究，難以推廣至真實結果或是考量多重醫院領藥的情況。因此使用全民健保資料庫，更能真實的反映病人在多個醫院領藥

的交互作用情況，此外也可追蹤病人因藥品交互作用後，對於原本療效的影響與發生副作用的風險。

台灣全民健保納入約99.6%的台灣人口，具有相當高的涵蓋率。台灣全民健保資料庫包括完整的門診，住院，診斷，手術和藥品使用紀錄。過往許多研究顯示台灣全民健保資料庫是適合用於進行藥品交互作用研究之資料[17-20]。在這個計畫中，我們希望透過台灣全民健保資料庫，進行慢性疾病病人的藥品交互作用之分析，以全國性的世代研究和病例對照研究的觀點，分析各種慢性疾病及其藥品治療，發生藥品交互作用的比率、表現和預後。在這個計畫中，我們會擴展我們原已建立的結核病[21]、糖尿病[22]、慢性肺病[23]、癌症[24]和肺炎[25]的研究範疇，進一步以心血管疾病，如非瓣膜性心房顫動作為基礎族群，分析其新型口服抗凝血劑(novel oral-anticoagulant、NOAC)與其他併用藥品，發生藥品交互作用時對療效的影響，將此模式建立後，未來再推廣至其他族群與藥品交互作用對療效及副作用的影響，並針對當前的公共衛生政策的進行效益評估、使健保健康資訊的應用達到更大的研究效益。

肆、研究方法(包含研究內容、範圍、對象、限制與過程)。

一、 研究主題與目的

- 一、 本研究案預計使用健保署「全民健保資料庫」中衛生福利資料全人口檔，分析非瓣膜性心房顫動病人使用新型口服抗凝血劑藥品（Novel Oral-Anticoagulant, NOAC）後，發生藥品交互作用的情況與中風療效的相關性。

二、 研究方法與進度說明

- 一、 本研究計畫之設計為巢式案例對照研究，預計使用之資料庫包括健保資料庫全人口檔及重大傷病資料檔，資料年份為 2012 年至 2018 年。
- 二、 研究對象：我們將由健保資料庫全人口檔，篩選出非瓣膜性心房纖維顫動的病人。心房纖維顫動的定義為在 2012 年至 2017 年間，任一個 365 天的區間內，符合有至少兩次門診或一次住院診斷有 ICD-9-CM codes: 427.31 或 ICD-10-CM codes: I48.0, I48.2, I48.91, I48.1；且至少有一次的新型口服抗凝血劑藥品開立，藥品包括（ATC code）：Dabigatran：B01AE07、Rivaroxaban：B01AF01，B01AX06、Apixaban：

B01AF02, B01AX08、Edoxaban: B01AF03。

- 三、 本研究之非瓣膜性心房纖維顫動診斷日為符合心房纖維顫動的條件下，第一次發生栓塞事件診斷的當天的日期訂為本研究的指標日 (Index date)。
- 四、 本研究排除條件為，在指標日前，年齡小於 20 歲，在使用新型口服抗凝血劑前曾被診斷二尖瓣狹窄、人工心臟瓣膜、心內膜炎、末期腎臟病變、慢性腎衰竭、或曾經接受過血液透析或腹膜透析，相關定義如表一。

表一、排除條件相關定義

排除條件	定義
二尖瓣狹窄 (mitral stenosis)	診斷 ICD-9-CM codes 為 394.0 或 ICD-10-CM codes 為 I05.0、I05.2、Q23.2
人工心臟瓣膜 (prosthetic valves)	診斷 ICD-9-CM codes 為 V43.3 或 ICD-10-CM codes 為 I05.0、I05.2、Q23.2
心內膜炎 (infective endocarditis)	診斷 ICD-9-CM codes 為 036.42、074.22、093.2、098.84、112.81、115.04、

	115.14、115.94、391.1、421.0、421.1、 421.9、424.9 或 ICD-10-CM codes 為 A32.82、A39.51、B33.21、A52.03、 A54.83、B37.6、B39.4、I39、I01.1、 I33.0、I33.9、I38、M32.11
末期腎臟病變	重大傷病檔之診斷代碼符合 ICD-9-CM codes：585 或 ICD-10-CM codes：N18.x 的病人。
慢性腎臟病	365 天內，門診就醫記錄至少 2 次或 住院就醫記錄至少 1 次，符合慢性腎 臟疾病診斷碼：ICD-9-CM codes：585 或 ICD-10-CM codes：N18.x。
血液透析	處置碼：58001C、58027C、58029C
腹膜透析	處置碼：58002C、58011C、58017C、 58028C

五、 暴露變項(Exposure variable): 是否併用 CYP3A4/ P-gp 抑制劑或誘導劑。暴露變項分為三個組別，一組為在指標日減去 90 天內，併用 CYP3A4/ P-gp 抑制劑七天以上，這類交互作用會增加 NOAC 的血中濃度：如 fluconazole、

ketoconazole、itraconazole、voriconazole、posaconazole、erythromycin、clarithromycin、verapamil、diltiazem、amiodarone、dronedarone、cyclosporine。第二組為在指標日減去 90 天內併用 CYP3A4/ P-gp 誘導劑超過七天以上，這一組交互作用會降低 NOAC 的血中濃度：如 phenytoin、rifampin。其他機轉未明之交互作用，但也會降低 NOAC 濃度，如 atorvastatin。第三組則是同時使用上述之 CYP3A4/ P-gp 抑制劑以及誘導劑於指標日減去 90 天內且使用超過七天以上。藥品相關 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code 的整理，詳列表二。

表二、藥品相關 ATC code

藥名	ATC code
amiodarone	C01BD01
atorvastatin	C10AA05、C10BX08、C10BX03、C10BA05、 C10BA08、C10BX15、C10BX12、C10BX06、 C10BX11
clarithromycin	J01FA09、A02BD06、A02BD07、A02BD09、 A02BD05、A02BD04、A02BD11、A02BD12、 A02BD14

cyclosporine	L04AD01
diltiazem	C05AE03 、 C08DB01
dronedarone	C01BD07
erythromycin	J01FA01
fluconazole	J01RA07 、 J02AC01 、 J02AC01
itraconazole	J02AC02
ketoconazole	J02AB02
phenytoin	N03AB02 、 N03AB04 、 N03AB05 、 N03AB52 、 N03AB54
posaconazole	J02AC04
rifampin	J04AB02 、 J04AM02 、 J04AM05 、 J04AM06 、 J04AM07
verapamil	C09BB10 、 C08DA01 、 C08DA01 、 C08DA51
voriconazole	J02AC03

六、 本研究採巢式案例對照研究 (nested case-control study)，案例組定義為發生栓塞相關事件，栓塞相關事件的定義為住院之主診斷有以下之疾病診斷，詳列表三。指標日的定義為第一次發生栓塞相關事件的日期。對照組的定義，針對每一個案例，利用 incidence density sampling method 的方式，1:4 用指標日，年齡，性別和 NOACs 的藥品覆蓋率 PDC 進行配對。為了取得持續使用 NOAC 的族群，我們會篩選三組在 INDEX_DATE 前 3 個月內，NOAC 的 proportion of days covered (PDC) ≥ 0.8 的病人族群進行交互作用的分析，觀察 NOAC 之藥品交互作用與中風或栓塞事件的相關性。

PDC 的定義如下公式所示

$$\begin{aligned}
 PDC &= \frac{\text{Days Supply of Medication Dispensed to the Patient}}{\text{Total number of days}} \\
 &= \frac{\text{開藥天數}}{\text{總天數(三個月)}}
 \end{aligned}$$

表三、栓塞相關事件的疾病診斷

疾病	診斷碼
缺血性腦中風 (Ischemic stroke)	診斷 ICD-9-CM codes 為 433.x 或 ICD-10-CM codes 為 I63.x

非特異性中風 (Non-specific stroke)	診斷 ICD-9-CM codes 為 434.x1 或 ICD-10-CM codes 為 I64.x
短暫性腦缺血發作 (Transient ischemic attack)	診斷 ICD-9-CM codes 為 435.9 或 ICD-10-CM codes 為 G45.9
心肌梗塞 (Myocardial infarction)	診斷 ICD-9-CM codes 為 410.x 或 ICD-10-CM codes 為 I21.x、I22.x
動脈栓塞 (Arterial embolism)	診斷 ICD-9-CM codes 為 444.x、 362.3x 或 ICD-10-CM codes 為 I74.x、H34.x
腸繫膜缺血 (Mesenteric ischemia)	診斷 ICD-9-CM codes 為 557.9 或 ICD-10-CM codes 為 K55.9

七、 干擾變項 (Confounding factor) 定義—基本資料：指標日當時之年齡、性別、收入。收入的定義為的定義如下：以距離指標日最近一筆入保紀錄 (若同一天有多筆入保紀錄則加總)，若入保紀錄中的 ID1_UNIT = 51 或是 ID1_UNIT = 52，則為低收入戶；其餘則利用入保紀錄中的 ID1_AMT 欄位，分成三個收入區間，包括小於等於 16500 新台幣元為中低收入

戶，16501 與 26400 新台幣元之間為中高收入戶和大於 26400 新台幣元為高收入戶。

八、 干擾變項 (Confounding factor) 定義—系統性疾病：有關相關系統性疾病，其中各種慢性疾病之定義，詳列表四。此外並計算 CHA₂DS₂VASc score，依指標日前 365 天內的是否有表六的診斷或相關條件計算分數之，CHA₂DS₂VASc score 項目與分數詳列於表五。

表四、各種慢性疾病定義

病名	操作型定義
慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)	在 365 天內至少兩次門診或住院就診紀錄有符合的診斷 (ICD-9-CM codes 491、492、496 或 ICD-10-CM codes J44.x)，並且 90 天內合併至少兩種 COPD 專門藥品或一種 COPD 專門藥品加上至少一種呼吸道藥品。(COPD 專門藥品包括類固醇[吸入、口服或針劑]，乙型促進劑[長效或短效;吸入或口服]，抗膽鹼劑 [ipratropium 或 tiotropium]，aminophylline 和 theophylline。呼吸道藥品包括 oral

antitussives , mucolytic agents 和

sympathomimetics 。

肝硬化 (liver cirrhosis) 重大傷病檔中有符合診斷 ICD-9-CM codes 為 571 或 ICD-10-CM codes 為 K70.2、K70.3x、K74.x 。

結核病 (tuberculosis) 由結核病資料庫中比對病人資料。

後天免疫功能不全病 由愛滋病資料庫中比對病人資料。

(acquired

immunodeficiency

disease)

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 在 365 天內，有一次住院 (DD 檔) 糖尿病診斷或 3 次以上門診 (CD 檔) 糖尿病診斷。糖尿病診斷為 ICD-9-CM codes 250，或 ICD-10-CM codes 為 E11*，同時 365 天內接受胰島素或糖尿病特定降血糖藥品超過 90 DDD 。

冠狀動脈疾病 365 天內，有兩次門診診斷為 ICD-9 410-414；

(coronary artery disease)	或至少一次住院診斷為 ICD-9 410-414 或曾接受過 coronary angioplasty 或 coronary by-pass graft 處置 (Procedure codes: 33076B, 33077B, 33078B, 68023B, 68024B, 68025B, N26002, N26003)。
高血壓 (Hypertension)	365 天內有至少兩次門診或一次住院診斷有 ICD-9-CM codes: 401.x、402.x 或 ICD-10-CM codes: I10、I11.x。
鬱血性心衰竭 (Congestive heart failure)	365 天內有至少兩次門診或一次住院診斷有 ICD-9-CM codes: 428.x 或 ICD-10-CM codes: I50.x。
血脂肪異常 (Dyslipidemia)	365 天內有至少兩次門診或一次住院診斷有 ICD-9-CM codes: 272.0-272.4 或 ICD-10-CM codes: E78.0-E78.5。
癌症 (Cancer)	365 天內有至少兩次門診或一次住院診斷有 ICD-9-CM codes: 140–208 或 ICD-10-CM codes: Cxx。包括重大傷病檔也要有相關的註記。

周邊動脈阻塞疾病 365 天內有至少兩次門診或一次住院診斷有
 (Peripheral arterial ICD-9-CM codes: 440.2 或 ICD-10-CM codes:
 occlusive disease) I70.x、I75.x。

表五、CHA2DS2_VASc score 相關評分條件

疾病名稱	分數
鬱血性心衰竭 (Congestive heart failure)	1
高血壓 (Hypertension)	1
年齡大於 75 歲	2
糖尿病 (Diabetes mellitus)	1
缺血性中風 (Ischemic stroke)	
/出血性中風 (Hemorrhagic stroke) /短暫性腦缺血發作 (Transient ischemic attack) /	2
周邊動脈阻塞疾病 (Peripheral arterial occlusive disease)	1
/心肌梗塞 (Myocardial infarction)	
年齡介於 65 至 74 歲	1
性別為女性	1

九、 干擾變項定義－藥品：登記指標日之前 365 天之內的藥品用量（以 DDD 表示）。超過 90 個定義每日劑量（defined daily dose、DDD），則認定為穩定使用該藥品，反之則無。藥品之 ATC code 定義如表六所列。

表六、其他使用藥品之 ATC code

藥品種類	ATC codes
Antihypertensive agents	C02
Antiplatelet agents	B01AC
Calcium channel blockers	C08CA
Corticosteroid	H02
Hypoglycemic agents	A10B
Insulin	A10A
Lipid-lowering agent	C10
Non-steroid anti-inflammatory drugs	M01A
Proton pump inhibitors	A02BC
Warfarin	B01AA03

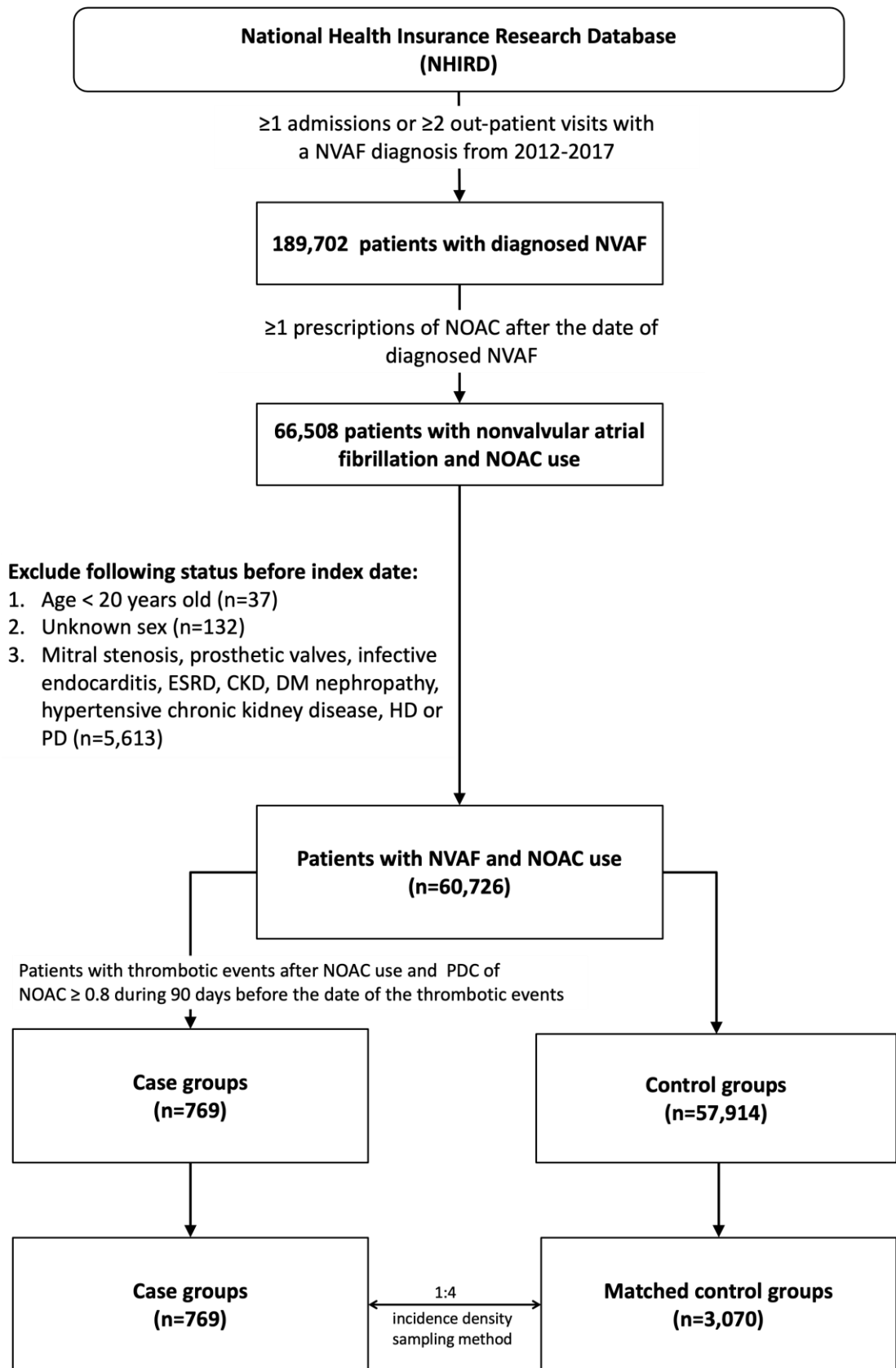
十、 統計分析：案例組和對照組的基本資料與其他變項，若為類別變項用次數和百分比呈現，並使用 chi-square test 比較兩組。若為連續變項用平均數加減標準差與 t-test 或中位數和 median and 四分位距與 Mann-Whitney U test 比較兩組，依據變項是否為 normal distribution 而定。因為是 time-matched case-control matching，所以用 conditional logistic regression 進行統計分析，以呈現 Odds ratio 和 95% confidence interval，並且分成五個步驟進行多變量分析，首先單獨放入是否有藥品交互作用暴露之變項，其次第二步驟為藥品交互作用暴露，年齡、性別、收入和其他共病症，第三步驟為藥品交互作用暴露，年齡、性別、收入和高度中風風險分數，第四步驟為藥品交互作用暴露，年齡、性別、收入其他共病症和相關藥物暴露，第五步驟為藥品交互作用暴露，年齡、性別、收入、高度中風風險分數和相關藥物暴露。所有的統計分析均為雙尾檢定，統計的顯著性定義在 $P\text{-value} < 0.05$ ，使用 SAS 9.4 版進行。

伍、研究發現

案例篩選流程如圖一，由健保資料庫全人口檔中，依照本研究非瓣膜性心房纖維顫動的定義，在 2012 年至 2017 年的區間，任意 365 天內有至少兩次門診或一次住院診斷有非瓣膜性心房纖維顫動者 ICD-9-CM codes: 427.31 或 ICD-10-CM codes: I48.0, I48.2, I48.91, I48.1 有 189,702 人，且在診斷為非瓣膜性心房纖維顫動後至少有一次的 NOAC 藥品開立，有 66,508 人。

檢查資料內容後，排除年齡 20 歲以下 37 人，性別不詳 132 人，及在非瓣膜性心房纖維顫動確診前任意 365 天內曾發生二尖瓣狹窄、人工瓣膜、心內膜炎、末期腎臟疾病、慢性腎病、血液透析或腹膜透析者 5,613 人，最終剩下 60,726 人進行案例組與對照組的分析。

為確保患者在發生中風或栓塞事件前，沒有中斷使用 NOAC 因此案例組必須符合處方新型口服抗凝血劑之藥品覆蓋率在指標日前三個月內大於 0.8，最終取得 769 人納入案例組，並經過發生密度取樣法 1:4 的配對，得到 3070 人在對照組，其中有 58 人是來自於尚未發生中風或栓塞事件的案例組。



圖一、個案收入排除流程图

使用新型口服抗凝血劑之非瓣膜性心房纖維顫動患者有中風或栓塞事件（案例組）與無中風或栓塞事件者（對照組）的基本資料如表八，兩組間年齡無統計上顯著的差異，平均年齡（標準差）分別為案例組 77.7±9.7 歲，對照組 77.7±9.6 歲，且均有 90% 以上的人大於 60 歲。兩組間性別亦無統計上顯著差異，然而以女性佔多數一點，案例組女性為 392 人，佔該組的 51.0%，對照組女性為 1,562 人，佔該組的 50.0%。兩組的收入情況亦無統計學上顯著差異 ($P=0.727$)。

兩組在藥品交互使用暴露的部分，無藥品交互使用，案例組有 388 人 (50.5%)、對照組有 1,181 人 (59.0%)；合併使用 CYP3A4/ P-gp 抑制劑，案例組有 228 人 (29.7%)、對照組有 841 人 (27.4%)；合併 CYP3A4/ P-gp 誘導劑，案例組有 92 人 (12.0%)、對照組有 264 人 (8.6%)；同時使用 CYP3A4/ P-gp 抑制劑與誘導劑，案例組有 61 人 (7.9%)、對照組有 154 人 (5.0%)，在藥品交互使用暴露情形中兩組之間具有顯著的差異， $P<0.0001$ 。

案例組與對照組間相關共病症的情形，僅在癌症以及血脂異常不具有顯著的差異，其餘如高血壓、鬱血性心衰竭、糖尿病、慢性阻塞性肺病、周邊動脈阻塞疾病兩組間均具有統計學上之顯著差異 ($P<0.0001$)，均是案例組的比例較對照組來得高，且值得注意的是，非瓣膜性心房纖維顫動伴隨高血壓的患者在案例組中有 728 人

(94.7%)、對照組中有 2,732 人 (89.0%) 均高達 80% 以上。

另外由於非瓣膜性心房纖維顫動為中風的主要危險因子，因此對於非瓣膜性心房纖維顫動患者，在臨床上會進行中風風險的評估，使用的預測工具為 CHA₂DS₂VASc score (congestive heart failure/left ventricular dysfunction, 1 分; hypertension, 1 分; age ≥75 years, 2 分; diabetes mellitus, 1 分; stroke/transient ischemic attack/thromboembolism, 2 分; vascular disease (prior myocardial infarction、peripheral artery disease 或 aortic plaque), 1 分; age 65 to 74 years, 1 分; female sex, 1 分)。案例組與對照組間均有 90% 以上的人屬於高度中風風險，其中對照組有 754 人 (98.1%)、案例組有 2,796 人 (91.1%)，兩組間具有統計學上顯著的差異， $P < 0.0001$ 。

相關藥品的暴露之兩組比較，在抗血小板藥品 (案例組 24.2% vs 對照組 17.1%)、口服降血糖藥 (案例組 18.7% vs 對照組 14.4%)、胰島素 (案例組 5.5% vs 對照組 3.2%)、非類固醇抗發炎藥 (案例組 14.4% vs 對照組 11.0%)、類固醇 (案例組 5.6% vs 對照組 3.3%) 均具有顯著的差異，以案例組的使用比率較高， P 值 < 0.0001 。其餘的藥品如 warfarin、降血壓藥、鈣離子阻斷劑、降血脂藥以及氫離子阻斷劑皆無統計學上顯著的差異，但是仍然以案例組的使用比率略高於對照組。

表七、 Baseline characteristics of cases and controls

	Cases with thrombotic events (n=769)	Controls without thrombotic events (n=3,070)	<i>p</i> value
Age	77.7 ± 9.7	77.7 ± 9.6	0.541
≤59	36 (4.7%)	127 (4.1%)	0.053
60 – 79	378 (49.2%)	1560 (50.8%)	
≥ 80	355 (46.2%)	1383 (45.1%)	
Female sex	392 (51.0%)	1562 (50.9%)	0.962
Income (NT dollars per month)			0.727
≤16500	226 (29.4%)	939 (30.6%)	
16501 – 26400	357 (46.4%)	1349 (43.9%)	
≥ 26401	179 (23.3%)	753 (24.5%)	
Drug-drug interaction (DDI)			<.0001
DDI=0	388 (50.5%)	1811 (59.0%)	
DDI=1	228 (29.7%)	841 (27.4%)	
DDI=2	92 (12.0%)	264 (8.6%)	
DDI=1+2	61 (7.9%)	154 (5.0%)	
Comorbidity			
Hypertension	728 (94.7%)	2732 (89.0%)	<.0001
Congestive heart failure	197 (25.6%)	565 (18.4%)	<.0001
Diabetes mellitus	170 (22.1%)	481 (15.7%)	<.0001
COPD	99 (12.9%)	216 (7.0%)	<.0001
Malignancy	85 (11.1%)	275 (9.0%)	0.006
Dyslipidemia	61 (7.9%)	235 (7.7%)	0.664
PAOD	28 (3.6%)	58 (1.9%)	<.0001
CHA₂DS₂VASc score	5.1 ± 1.6	3.5 ± 1.4	<.0001
high risk of stroke (≥3 in female, ≥2 in male)	754 (98.1%)	2796 (91.1%)	<.0001
Medication use			
Warfarin	6 (0.8%)	16 (0.5%)	0.194
Antiplatelet agents	186 (24.2%)	526 (17.1%)	<.0001
Antihypertensive agents	44 (5.7%)	138 (4.5%)	0.029
Calcium channel blockers	230 (29.9%)	871 (28.4%)	0.169
Lipid lowering agents	184 (23.9%)	731 (23.8%)	0.951

Hypoglycemic agents	144 (18.7%)	443 (14.4%)	<.0001
Insulin	42 (5.5%)	97 (3.2%)	<.0001
NSAIDs	111 (14.4%)	337 (11.0%)	<.0001
Proton pump inhibitors	77 (10.0%)	242 (7.9%)	0.005
Corticosteroids	43 (5.6%)	102 (3.3%)	<.0001

DDI: concurrently use with the following medications within 3 months before index date.

(a) The CYP3A4/ P-gp inhibitors: fluconazole, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin, verapamil, diltiazem, amiodarone, dronedarone and cyclosporine.

(b) The CYP3A4/ P-gp inducers: phenytoin, rifampin; drugs which may reduce the plasma level of NOAC with unknown mechanism: atorvastatin.

DDI=0: no use of (a) and (b); DDI=1: (a); DDI=2: (b); DDI=1+2: (a) as well as (b).

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NSAIDs, nonsteroid anti-inflammatory drugs; NT dollars, new Taiwan dollars; PAOD, peripheral arterial occlusive disease.

條件式邏輯斯回歸模型將這案例組與對照組進行分析藥品交互使用與服用 NOACs 的非瓣膜性心房纖維顫動患者發生中風或栓塞事件的關聯性，進行一個單變量模型以及四個多變量模型分析，結果見表八。研究結果發現，一旦 NOACs 合併使用 CYP3A4/ P-gp 抑制劑或誘導劑，均與發生中風或其他栓塞事件具有正相關性。且又以 NOACs 與 CYP3A4/ P-gp 抑制劑和誘導劑聯合使用時的相關性更高(單變量[OR, 1.88; 95% CI, 1.36-2.58]；多變量模型一[aOR, 1.81; 95% CI, 1.31-2.51]；多變量模型二[aOR, 1.76; 95% CI, 1.27-2.43]；多變量模型三[aOR, 1.75; 95% CI, 1.26-2.44]；多變量模型四[aOR, 1.69; 95% CI, 1.22-2.35])。單獨合併 CYP3A4/ P-gp 誘導劑(單變量[OR, 1.63; 95% CI, 1.26-2.12]；多變量模型一[adjusted OR (aOR), 1.58; 95% CI, 1.21-2.07]；多變量模型二[aOR, 1.60; 95% CI, 1.22-2.09]；多變量模型三[aOR, 1.54; 95% CI, 1.17-2.03]；多變量模型四[aOR, 1.53; 95% CI, 1.16-2.01])其相關性則是高於單獨合併使用 CYP3A4/ P-gp 抑制劑(單變量[OR, 1.27; 95% CI, 1.06-1.53]；多變量模型一[aOR, 1.25; 95% CI, 1.03-1.50]；多變量模型二[aOR, 1.28; 95% CI, 1.06-1.54]；多變量模型三[aOR, 1.22; 95% CI, 1.01-1.47]；多變量模型四[aOR, 1.24; 95% CI, 1.03-1.50])。

表八、合併 CYP3A4/ P-gp 之抑制劑或誘導劑與栓塞事件的相關性的結果

藥品交互作用	案例組 (%) (n=769)	對照組 (%) (n=3,070)	單變量 OR (95% CI)	<i>p</i> value	多變量 模型 1 ^a aOR (95% CI)	<i>p</i> value	多變量 模型 2 ^b aOR (95% CI)	<i>p</i> value	多變量 模型 3 ^c aOR (95% CI)	<i>p</i> value	多變量 模型 4 ^d aOR (95% CI)	<i>p</i> value
沒有藥品交互作用 (ref.)	388 (50.5)	1811 (59.0)	1		1		1		1		1	
CYP3A4/ P-gp 抑制劑	228 (29.7)	841 (27.4)	1.27 (1.06, 1.53)	0.011	1.25 (1.03, 1.50)	0.022	1.28 (1.06, 1.54)	0.010	1.22 (1.01, 1.47)	0.044	1.24 (1.03, 1.50)	0.025
CYP3A4/ P-gp 誘導劑	92 (12.0)	264 (8.6)	1.63 (1.26, 2.12)	.0001	1.58 (1.21, 2.07)	.0008	1.60 (1.22, 2.09)	.0006	1.54 (1.17, 2.03)	0.002	1.53 (1.16, 2.01)	0.002
CYP3A4/ P-gp 抑制劑 + 誘導劑	61 (7.9)	154 (5.0)	1.88 (1.36, 2.58)	.0002	1.81 (1.31, 2.51)	.0004	1.76 (1.27, 2.43)	.0007	1.75 (1.26, 2.44)	0.001	1.69 (1.22, 2.35)	0.002

註：

a 校正 年齡、性別、收入、共病症(高血壓、鬱血性心衰竭、糖尿病、慢性阻塞性肺病、癌症、血脂異常、周邊動脈阻塞性疾病)。

b 校正 年齡、性別、收入、高度中風風險分數。

c 校正 年齡、性別、收入、其他共病症(高血壓、鬱血性心衰竭、糖尿病、慢性阻塞性肺病、癌症、血脂異常、周邊動脈阻塞性疾病)、相關藥物使用(warfarin、抗血小板藥、鈣離子阻斷劑、抗高血壓藥、口服降血糖藥物、胰島素、降血脂藥物、非類固醇抗發炎藥、氫離子阻斷劑、類固醇)。

d 校正 年齡、性別、收入、高度中風風險分數、相關藥物使用(warfarin、抗血小板藥、鈣離子阻斷劑、抗高血壓藥、口服降血糖藥物、胰島素、降血脂藥物、非類固醇抗發炎藥、氫離子阻斷劑、類固醇)。

p value < 0.05 具顯著性。

在年齡分層分析的結果中，在年齡大於 75 的族群中，當同時使用 CYP3A4/ P-gp 誘導劑時，與非瓣膜性心房纖維顫動患者發生栓塞事件具有正相關性，單變量結果為(OR, 1.60; 95% CI, 1.14-2.52)，四個多變量模型(模型一[aOR, 1.63; 95% CI, 1.15-2.32]; 模型二[aOR, 1.60; 95% CI, 1.13-2.25]; 模型三[aOR, 1.61; 95% CI, 1.13-2.31]; 模型四[aOR, 1.54; 95% CI, 1.09-2.81])。當 CYP3A4/ P-gp 誘導劑和抑制劑同時的介入，非瓣膜性心房纖維顫動患者藥品交互作用和中風或栓塞事件亦呈現正相關性；單變量(OR, 2.18; 95% CI, 1.48, 3.20)，四個多變量模型(模型一[aOR, 2.09; 95% CI, 1.41-3.11]; 模型二[aOR, 2.15; 95% CI, 1.46, 3.16]; 模型三[aOR, 2.09; 95% CI, 1.40, 3.12]; 模型四[aOR, 2.12; 95% CI, 1.43, 3.14])，年齡分層結果呈現於表九。

性別進行分層分析，結果請見表十。在性別分層分析的結果中，女性族群之結果與主要的研究結果相似，不論是合併 CYP3A4/ P-gp 抑制劑或誘導劑又或者抑制劑及誘導劑同時使用，亦與 NVAf 患者發生中風或栓塞事件具有相關性。而男性的族群，觀察到，當 NOACs 合併使用 CYP3A4/ P-gp 誘導劑時，與栓塞事件的發生具有正相關，單變量(OR, 1.76; 95% CI, 1.23-2.51)，四個多變量模型(模型一[aOR, 1.66; 95% CI, 1.16-2.40]; 模型二[aOR, 1.77; 95% CI, 1.23-2.54]; 模型三[aOR, 1.58; 95% CI, 1.09-2.30]; 模型四[aOR, 1.65; 95% CI,

1.13-2.40])，研究結果均是 NVAf 患者發生栓塞事件的勝算比相較於完全沒有合併使用的組別來得高。

表九、合併 CYP3A4/ P-gp 之抑制劑或誘導劑與栓塞事件，年齡分層結果

藥品交互作用	案例組 (%) (n=767)	對照組 (%) (n=2,966)	單變量 OR (95% CI)	<i>p</i> value	多變量模型 1 ^a aOR (95% CI)	<i>p</i> value	多變量模型 2 ^b aOR (95% CI)	<i>p</i> value	多變量模型 3 ^c aOR (95% CI)	<i>p</i> value	多變量模型 4 ^d aOR (95% CI)	<i>p</i> value
年齡 < 75												
沒有藥品交互作用 (ref.)	116 (15.1)	534 (18.0)	1		1		1		1		1	
CYP3A4 / P-gp 抑制劑	84 (11.0)	270 (9.1)	1.46 (1.05, 2.01)	0.023	1.45 (1.04, 2.02)	0.028	1.48 (1.06, 2.07)	0.023	1.37 (0.98, 1.92)	0.067	1.40 (0.99, 1.97)	0.057
CYP3A4 / P-gp 誘導劑	38 (5.0)	111 (3.7)	1.56 (1.03, 2.37)	0.035	1.46 (0.96, 2.24)	0.080	1.48 (0.96, 2.27)	0.078	1.35 (0.87, 2.10)	0.185	1.37 (0.87, 2.15)	0.896

CYP3A4 / P-gp 抑制劑 + 誘導 劑	17 (2.2)	53 (1.8)	1.52 (0.84, 2.74)	0.168	1.42 (0.78, 2.60)	0.253	1.18 (0.64, 2.18)	0.590	1.25 (0.67, 2.31)	0.481	1.04 (0.56, 2.15)	0.171
年齡 ≥ 75												
沒有藥 品交互 作用 (ref.)	270 (35.2)	1210 (40.8)	1		1		1		1		1	
CYP3A4 / P-gp 抑制劑	144 (18.8)	546 (18.4)	1.18 (0.94, 1.49)	0.144	1.15 (0.91, 1.45)	0.252	1.18 (0.94, 1.48)	0.148	1.12 (0.88, 1.41)	0.355	1.15 (0.91, 1.45)	0.239
CYP3A4 / P-gp 誘導劑	54 (7.0)	149 (5.0)	1.60 (1.14, 2.52)	0.007	1.63 (1.15, 2.32)	.0003	1.60 (1.13, 2.25)	0.007	1.61 (1.13, 2.31)	0.009	1.54 (1.09, 2.18)	0.015
CYP3A4 / P-gp 抑制劑 + 誘導 劑	44 (5.7)	93 (3.1)	2.18 (1.48, 3.20)	<.0001	2.09 (1.41, 3.11)	0.006	2.15 (1.46, 3.16)	.0001	2.09 (1.40, 3.12)	.0003	2.12 (1.43, 3.14)	.0002

註：

a 校正 年齡、性別、收入、共病症(高血壓、鬱血性心衰竭、糖尿病、慢性阻塞性肺病、癌症、血脂異常、周邊動脈阻塞性疾病)。

b 校正 年齡、性別、收入、高度中風風險分數。

c 校正 年齡、性別、收入、其他共病症(高血壓、鬱血性心衰竭、糖尿病、慢性阻塞性肺病、癌症、血脂異常、周邊動脈阻塞性疾病)、相關藥物使用(warfarin、抗血小板藥、鈣離子阻斷劑、抗高血壓藥、口服降血糖藥物、胰島素、降血脂藥物、非類固醇抗發炎藥、氫離子阻斷劑、類固醇)。

d 校正 年齡、性別、收入、高度中風風險分數、相關藥物使用(warfarin、抗血小板藥、鈣離子阻斷劑、抗高血壓藥、口服降血糖藥物、胰島素、降血脂藥物、非類固醇抗發炎藥、氫離子阻斷劑、類固醇)。

p value < 0.05 具顯著性。

表十、合併 CYP3A4/ P-gp 之抑制劑或誘導劑與栓塞事件，性別分層結果

藥品交互作用	案例組 (%) (n=769)	對照組 (%) (n=3,070)	單變量 OR (95% CI)	<i>p</i> value	多變量模型 1 ^a aOR (95% CI)	<i>p</i> value	多變量模型 2 ^b aOR (95% CI)	<i>p</i> value	多變量模型 3 ^c aOR (95% CI)	<i>p</i> value	多變量模型 4 ^d aOR (95% CI)	<i>p</i> value
男性												
沒有藥品交互作用 (ref.)	207 (26.9)	913 (29.7)	1		1		1		1		1	
CYP3A4/ P-gp 抑制劑	98 (12.7)	407 (13.3)	1.07 (0.82, 1.40)	0.634	1.03 (0.78, 1.36)	0.843	1.07 (0.82, 1.41)	0.617	1.00 (0.76, 1.32)	0.990	1.03 (0.78, 1.36)	0.855
CYP3A4/ P-gp 誘導劑	51 (6.6)	127 (4.1)	1.76 (1.23, 2.51)	0.002	1.66 (1.16, 2.40)	0.006	1.77 (1.23, 2.54)	0.002	1.58 (1.09, 2.30)	0.017	1.65 (1.13, 2.40)	0.009

CYP3A4/ P-gp 抑制劑+ 誘導劑	21 (2.7)	61 (2.0)	1.54 (0.92, 2.60)	0.102	1.47 (0.87, 2.49)	0.152	1.35 (0.79, 2.30)	0.275	1.33 (0.78, 2.28)	0.295	1.19 (0.69, 2.06)	0.524
女性												
沒有藥品 交互作用 (ref.)	181 (23.5)	898 (29.3)	1		1		1		1		1	
CYP3A4/ P-gp 抑制劑	130 (16.9)	434 (14.1)	1.48 (1.15, 1.91)	0.002	1.48 (1.14, 1.92)	0.003	1.48 (1.15, 1.91)	0.003	1.42 (1.09, 1.85)	0.010	1.43 (1.10, 1.85)	0.007
CYP3A4/ P-gp 誘導劑	41 (5.3)	137 (4.5)	1.49 (1.01, 2.20)	0.042	1.53 (1.03, 2.29)	0.037	1.42 (0.95, 2.10)	0.086	1.51 (1.00, 2.28)	.0007	1.39 (0.93, 2.08)	0.1137
CYP3A4/ P-gp 抑制劑+ 誘導劑	40 (5.2)	93 (3.0)	2.15 (1.43, 3.24)	.0002	2.13 (1.39, 3.26)	.0005	2.11 (1.39, 3.18)	.0004	2.11 (1.37, 3.24)	0.048	2.11 (1.38, 3.21)	.0005

註：

- a 校正 年齡、性別、收入、共病症(高血壓、鬱血性心衰竭、糖尿病、慢性阻塞性肺病、癌症、血脂異常、周邊動脈阻塞性疾病)。
 - b 校正 年齡、性別、收入、高度中風風險分數。
 - c 校正 年齡、性別、收入、其他共病症(高血壓、鬱血性心衰竭、糖尿病、慢性阻塞性肺病、癌症、血脂異常、周邊動脈阻塞性疾病)、相關藥物使用(warfarin、抗血小板藥、鈣離子阻斷劑、抗高血壓藥、口服降血糖藥物、胰島素、降血脂藥物、非類固醇抗發炎藥、氫離子阻斷劑、類固醇)。
 - d 校正 年齡、性別、收入、高度中風風險分數、相關藥物使用(warfarin、抗血小板藥、鈣離子阻斷劑、抗高血壓藥、口服降血糖藥物、胰島素、降血脂藥物、非類固醇抗發炎藥、氫離子阻斷劑、類固醇)。
- p value < 0.05 具顯著性。

陸、結論與建議(分立即可行之建議及長期性建議)

依據本研究之分析結果發現，當非瓣膜性心房纖維顫動服用 NOACs 的患者，同時使用 CYP3A4/ P-gp 抑制劑與誘導劑，均會增加發生中風或栓塞事件的風險，具有正相關性。因此於臨床上針對這群病人均應避免合併使用 CYP3A4/ P-gp 抑制劑與誘導劑這類藥物，以減少藥品交互作用的發生。

現行的心房纖維顫動臨床指引中，均指出使用 NOACs 不需要特別進行血中濃度的監測或者凝血功能的監測，然而根據本研究結果，以及相關研究，我們建議針對非瓣膜性心房纖維顫動使用 NOACs 的病人，在一些情況下，仍應接受血中濃度與凝血功能的測量，例如較高齡病患、多共病、多重用藥者（尤其當不可避免需使用 CYP3A4/ P-gp 抑制劑或誘導劑）時。然而目前檢測凝血功能的方法(prothrombin time, PT 和 activated partial thromboplastin time, aPTT)對於 NOACs 敏感度與專一性不高無法精確地評估其凝血功能，根據現有的研究建議可藉由藥品血中濃度、Ecarin clotting time、dilute thrombin time 或者 anti-FXa concentration，但是量測的時間點、頻率、花費以及閾值的訂定，仍需要有更進一步的研究討論。

面對高齡化的趨勢，越來越多共病與多重用藥的情況，藥品交互作用在臨床上是一大挑戰，希望藉由此研究結果，提供臨床上更有證據力的建議，以增

進非瓣膜心房纖維顫動病人的醫療臨床結果與生活品質。同時期許此藥品交互作用之巢式病例對照研究的模型，亦能運用於其他疾病之藥品交互作用對於療效或副作用相關性的分析，以減少藥品交互作用所帶來的難題，增進健康福祉，也提供公共衛生決策評估的證據與建議。

柒、參考資料(如：重要法規、會議紀錄、參考書目等)

1. CDC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, About Chronic Diseases available on <https://www.cdc.gov/chronicdisease/about/index.htm> accessed by June 30th.
2. Barnett, K., et al., Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*, 2012. 380(9836): p. 37-43.
3. Fu, S., N. Huang, and Y.J. Chou, Trends in the prevalence of multiple chronic conditions in Taiwan from 2000 to 2010: a population-based study. *Prev Chronic Dis*, 2014. 11: p. E187.
4. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015. 386(9995): p. 743-800.
5. Boyd, C.M., et al., Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *Jama*, 2005. 294(6): p. 716-24.
6. Bushardt, R.L., et al., Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*, 2008. 3(2): p. 383-9.
7. Junius-Walker, U., G. Theile, and E. Hummers-Pradier, Prevalence

- and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract*, 2007. 24(1): p. 14-9.
8. Slabaugh, S.L., et al., Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy. *Drugs Aging*, 2010. 27(12): p. 1019-28.
 9. Li, J.W., et al., Polypharmacy and Utilization of Health Care Services: A Cohort Study of People Aged Over 50 Years in Taiwan. *Asia Pac J Public Health*, 2019. 31(3): p. 257-266.
 10. Wolff, J., et al., Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions and potentially inappropriate medications in hospital psychiatry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2021.
 11. Chai, P.Y., et al., Effect of drug interactions between carbapenems and valproate on serum valproate concentration: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*, 2021. 20(2): p. 215-223.
 12. Marchbanks, C.R., Drug-drug interactions with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy*, 1993. 13(2 Pt 2): p. 23s-28s.
 13. Bucşa, C., et al., How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *Eur J Intern Med*, 2013. 24(1): p. 27-33.
 14. Obreli-Neto, P.R., et al., Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J*

- Clin Pharmacol, 2012. 68(12): p. 1667-76.
15. Moura, C.S., F.A. Acurcio, and N.O. Belo, Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. J Pharm Pharm Sci, 2009. 12(3): p. 266-72.
 16. Rosas-Carrasco, O., et al., The relationship between potential drug-drug interactions and mortality rate of elderly hospitalized patients. Rev Invest Clin, 2011. 63(6): p. 564-73.
 17. Hou, P.C., et al., Risk of Intracranial Hemorrhage With Concomitant Use of Antidepressants and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Nested Case-Control Study. Ann Pharmacother, 2021. 55(8): p. 941-948.
 18. Lin, C.F., et al., Cardiovascular outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients with acute coronary syndrome in Taiwan. Br J Clin Pharmacol, 2012. 74(5): p. 824-34.
 19. Wang, M.T., et al., Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic interactions: a population-based study. Br J Clin Pharmacol, 2010. 70(2): p. 258-67.
 20. Yeh, M.L., et al., Potential drug-drug interactions in pediatric outpatient prescriptions for newborns and infants. Comput Methods Programs Biomed, 2014. 113(1): p. 15-22.
 21. Lee, M.R., et al., Use of Antiplatelet Agents and Survival of

- Tuberculosis Patients: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Med*, 2019. 8(7).
22. Lee, M.C., et al., Metformin use is associated with a low risk of tuberculosis among newly diagnosed diabetes mellitus patients with normal renal function: A nationwide cohort study with validated diagnostic criteria. *PLoS One*, 2018. 13(10): p. e0205807.
 23. Lee, C.H., et al., Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. *BMC Infect Dis*, 2013. 13: p. 194.
 24. Chang, C.H., et al., Gefitinib or erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer patients: a cohort study in Taiwan. *Cancer Med*, 2017. 6(7): p. 1563-1572.
 25. Lee, M.C., et al., Inhaled Corticosteroids Increase the Risk of Pneumonia in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94(42): p. e1723.

