

## 伊維菌素的科學與謊言

【馬偕兒童醫院 施秉翊/黃璣寧 摘評】

自從 2020 年 6 月抗寄生蟲藥伊維菌素 (Ivermectin) 在細胞實驗中，被證明具有體外對抗 SARS-CoV-2 病毒的作用[1]。之後，全球各地註冊了大約 86 項臨床試驗，想證實伊維菌素對治療 COVID-19 的效果。2020 年底開始，一些統合分析 (meta-analysis) 報告，宣稱伊維菌素對存活率、住院、臨床恢復和病毒清除有效[2,3]。在 2020 年 11 月時，Hill 等人於 Research Square 學術著作預印本網站，發表了一篇統合分析，宣稱伊維菌素可顯著改善 56% 存活率[4]，有利於臨床恢復，並減少住院治療。

這些統合分析製造出樂觀的結果，讓社會大眾對使用伊維菌素治療或預防 COVID-19 疾病產生高度興趣，但 WHO 到目前為止，仍只建議在臨床試驗中使用此藥。

很多人會誤以為統合分析結果即是拍版定案，乃學術金字塔最高等級的金科玉律，但其實並非如此。一篇統合分析所得出的數據，關乎於原始引用之臨床研究的品質與完整性。在統合分析的最高殿堂考科

藍 (Cochrane) 網站強調，並不是每個隨機研究都是好研究，研究者可利用考科藍所提供的 RoB2 工具 (version 2 of the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials)，將所謂隨機研究歸類為「高偏倚風險 (high risk of bias)」或「低偏倚風險 (low risk of bias)」。當統合分析所引用的原始臨床研究皆屬於高偏倚風險時，這樣的統合分析就可能誤導結果。

舉例來說，在伊朗執行的 Niaee 等人所報告的伊維菌素研究中[5]，雖然看似隨機給藥，但治療與不治療兩組在基準特性上，就有肉眼可見的顯著差異，證明參與者其實並沒有被適當地隨機分配，進而使結果偏倚化。另外來自土耳其的 Okumus 等人的一項研究[6]，甚至連隨機分配的方式都沒提供給讀者，對參與者或研究人員是單盲或是雙盲都不得而知，也難逃觀察者偏差 (observation bias)。最後，來自伊拉克的 Hashim 等人的研究[7]，同樣沒有提供隨機分配過程之細節，這些皆屬於高偏倚風險研究，不應納入統合分析之內。

此外，甚至有少數的研究，日後被確定有潛在的學術倫理問題而被下架。例如，2021年7月15日來自埃及 Elgazzar 等人的一項研究，被 Research Square 學術預印本網站撤下，原因是「違反道德倫理」[8]。據報導，該研究大約 79 名參與者的數據其實是重複的，有些甚至在試驗開始之前即已經死亡，並且在正文中還發現抄襲的內容。同樣，Raad 等人在黎巴嫩進行的一項研究，也於 2021 年 9 月份進一步分析患者資料時，發現有多個參與者的數據重複[9]。然而在發現這些學術倫理問題之前，Elgazzar 和 Raad 的研究，早已被多篇統合分析納入，並正面宣稱伊維菌素對 COVID-19 的治療效果，包括本文第一段所引述 Hill 等人的統合分析。若不剔除這些高偏倚的論文，Raad 的研究可貢獻伊維菌素 11.8% 的住院預防效果，而 Elgazzar 的研究則可貢獻 12.6% 的存活率，與剔除後的數據差別甚鉅。

由這些實例可證明，支持使用伊維菌素治療 COVID-19 的研究數據，並非皆可信任的。在這些具有學術倫理問題的研究曝光後，Hill 等人撤回了原始發表的統合分析，並於 2021 年 7 月刊登了新的統合分析結果。作者透過搜尋八個醫學資料庫，選出評估伊維菌素治療 COVID-19 的臨床試驗，並從善如流使用 Cochrane 偏倚風險工具 (RoB 2) 和 CONSORT，剔除不適用的論文。三個篩選步驟

包括：一、使用卡方檢定比較各個治療組的基礎特性，並以此為根據來評估隨機分配過程的有效性。二、檢查隨機分配日期，以確保患者在相近的日期被隨機分配到各治療組。三、評估每個研究中心的治療組招募是否平衡。此外，若作者有提供患者個別的數據，必須進一步檢查是否存在重複參與者，檢查異常的雷同資料，或無法理解的偏差數據。經過上述審核步驟後，再針對不同偏差風險的臨床試驗，重新進行了統合分析。

結果顯示，從存活率結果來看，12 項研究共 2,628 名參與者，包括 4 項低偏倚的好研究，4 項存在一些瑕疵的研究，3 項高偏倚風險的研究，以及 1 項有學術倫理問題的研究。若將所有 12 項研究不分青紅皂白的納入統合分析，伊維菌素治療竟可讓存活率顯著增加 51% ( $p = 0.01$ )。但是，當排除可能存在倫理問題的 Elgazzar 研究後，伊維菌素對生存率的提高效果僅剩 38% ( $p = 0.05$ )，若繼續排除高風險偏差的研究後，伊維菌素治療對存活率則無顯著差異 (提高 10%， $p = 0.66$ )。最後，排除有瑕疵的一項研究後，伊維菌素對存活率仍無幫助 (增加提高 4%， $p = 0.90$ )。這證明伊維菌素對於存活率提升的錯誤印象，其實是建立在具有高偏倚風險或違反學術倫理的研究上。

我們都可以理解，與 COVID-19 治療相關的臨床試驗，必須面臨許多困難的挑戰。為了快速對付

COVID-19，全世界針對潛在可能有效的治療藥物，進行了非常多小規模研究，但這些研究不見得會公諸於世。舉例來說，在巴西進行的一項 600 名參與者的 Nitazoxanide 藥物臨床試驗，早已於 2020 年 10 月完成，卻尚未公布任何研究結果，或許因為效果不顯著，而就懶得發表了。這就是所謂出版性偏差 (publication bias)，當資料庫只有正面結果的研究被發表，同樣也會影響統合分析的可信度。另外，非隨機試驗也可能被過度解讀，例如在一項非隨機回溯式世代研究中，瑞德西韋藥物被證明能恢復臨床症狀的改善，並讓死亡風險降低 62%。然而，在世衛組織的隨機安慰劑對照試驗 (SOLIDARITY trial) 中，瑞德西韋治療對死亡率而言，幾乎看不出任何幫助。總結來說，任何來自少數研究的初步報告，即便看似充滿希望，也都需要謹慎解釋，並在日後更多的證據中，進一步找到真相。

Hill 等人的前後兩次分析結果 [10]，印證了在引用 COVID-19 藥物臨床試驗時，需要先進行嚴格的品質評估。事實上，即便以現有的偏倚風險評估工具來篩選論文，依然是不足夠嚴謹的，因為這些工具只能識別試驗的研究方法是否偏差，但這基礎也是建立在對研究者的信任，至少相信個別數據是真實的，並且沒有故意隱藏任何信息。事實上，既然有這麼多學術倫理瑕疵的論文被抓包，未來作

者在論文發表時，必須提供個別患者的數據資料，可能會成為基本條件。若作者未能提供個別數據，則讀者應對該研究的可信度抱持著較高的懷疑。此外，所有註冊的臨床試驗，都應該強制報告它們的發現，不論結果是有效或無效。這些都是伊維菌素與 COVID-19 的風暴中，我們所學習到的功課。

**【譯者評】** 先前有許多研究顯示伊維菌素在預防和治療 COVID-19 上有其效果，但經過再次分析後，伊維菌素對生存的顯著影響，其實是來自於納入品質不佳的研究所造成的偏差。未來在撰寫統合分析研究時，應遵循嚴格篩選步驟與分析，才能進而得出正確的結果。而身為讀者，則必須有判斷一份研究品質好壞的能力，這對於促進任何臨床治療的準確結論，乃至關重要。

## 參考文獻

1. Caly L, Druce JD, Catton MG, et al: The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
2. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, et al: Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. *Am J Ther* 2021:28.
3. Kory P, Meduri GU, Varon J, et al: Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. *Am J Ther* 2021:28.

4. Hill A, Garratt A, Levi J, et al: Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Open Forum Infect Dis* 2021. doi: 10.1093/ofid/ofab358.
5. Gheibi N, Shakhshi Niaee M, Namdar P, et al: Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Asian Pacific J Trop Med* 2021;14:266. doi: 10.4103/1995-7645.318304.
6. Okumu N, Demirtrk N, Etinkaya R, et al: Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis* 2021:21. doi: 10.1186/s12879-021-06104-9.
7. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, et al: Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq 2020. doi: 10.1101/2020.10.26.20219345.
8. Elgazzar Aea: Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic [retracted]. *Research Square* 2021.
9. Samaha AA, Mouawia H, Fawaz M, et al: Effects of a Single Dose of Ivermectin on Viral and Clinical Outcomes in Asymptomatic SARS-CoV-2 Infected Subjects: A Pilot Clinical Trial in Lebanon. *Viruses* 2021:13.
10. Hill A, Mirchandani M, Pilkington V: Ivermectin for COVID-19: addressing potential bias and medical fraud. *Research Square* 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-1003006/v1.