

出國報告（出國類別：專題研究）

英國倫敦大學學院（**University College London**）實證照護醫學專題研究報告

服務機關：行政院衛生署草屯療養院

姓名職稱：楊詠仁 成人精神科醫師

派赴國家：英國

出國期間：101年9月24日至

102年6月29日

報告日期：102年9月27日

摘要

本出國進修之目的在於前往英國倫敦大學學院 (University College London, UCL) 醫學院研習「實證照護醫學」課程，學習相關的最新實證醫學知識及其研究方法，並吸收英國最新的實證醫學相關發展與研究成果。筆者利用一年的時間八大本科科目的學習，完成訓練並通過畢業審查，預計 103 年初正式獲得學位。

近年來醫學科技發展日新月異，醫學相關的資訊與來源蓬勃發展，進入所謂「醫療資訊爆炸」的時代。然而過多的資訊因良莠不齊的資訊與研究結論使得醫療專業人士、患者與家屬受到混淆，無從做出合宜的判斷，甚至錯誤的決定，容易造成無效的醫療行為、研究，或無謂的醫療資源浪費。

而實證醫學被視為是解決此現實困境的最佳辦法，並成為現今醫學發展中評斷現有資訊及發掘未來研究的主要依據。實證醫學 (Evidence-based medicine, EBM) 乃是以流行病學和統計學的方法，從龐大的醫學資料庫中以謹慎、明確、小心的態度與方法嚴格評讀、綜合分析找出值得信賴的部分，並將所能獲得的最佳文獻證據，應用於臨床工作中，使病人獲得最佳照顧的一種科學。

筆者選定實證照護醫學作為此次出國進修的主題。在碩士的本科課程方面，學習流行病學、研究方法學及生物統計學、實證醫學研究方法緒論課程、醫學實證品質的評估、介入性醫療照護的系統性回顧 (分為兩科目)、「觀察性研究、診斷性研究與預後性研究的系統性回顧」、「醫學實證的臨床應用」等八大科目。另外選習了四門課程，包括高等生物統計分析、「醫療經濟學與醫療經濟學的系統性回顧」、「實證基礎醫學研究」與「實證輔助決策與政策制定」。課程的安排讓學習者由熟稔各種醫學研究、奠定良好的流行病學與統計學的基礎、訓練實證品質的評斷能力，以及前述能力的結合於臨床決策上的運用；並對實證醫學正在發展的次領域有所瞭解與更新，以及明瞭實證醫學於各種層次與尺度的應用。在碩士論

文方面，最後選定抗乙型澱粉樣蛋白抗體對輕中度阿茲海默氏症患者治療的系統性回顧為主題，試圖對發展中的阿茲海默症最新治療模式成效進行客觀的評量。對於絕大多數的修習科目都是得到傑出（Distinction）的成績結果；而碩士論文也順利通過口試答辯。

至於這次出國的學習心得，除了實際經歷到英式學習課程的扎實以及豐富研究資源，也詳實比較了本土實證醫學訓練課程與國外標準實證醫學訓練的差異。除了在內容強調各種學問的基礎，也關注學生實際的學習狀態，完全不會有囫圇吞棗、空有其表而無內涵的狀況。此外，教授實事求是、大師風範與海納百川的度量，對學生任何問題積極解惑、甚至是協助結合資源的作為，更是在以利用學生為常態的台灣高等教育學界中所看不到的。

最後經過這一年的進修後，筆者建議台灣醫學界與衛生政策主管機關應更戮力於實證醫學教育的普及、實證醫學的實際運用，以及關注國際間實證醫學的發展與影響。

最後感謝長官、同仁及家人的支持與鼓勵，還有病患的體諒，讓筆者的出國學習豐碩而歸。

目次

章節	頁數
摘要	2
目的	5
過程	6
準備期	6
學校簡介	8
課程內容	10
心得與建議	12
心得	12
建議	12
誌謝	13
附錄	14
附錄一	14
附錄二	15
附錄三	16

目的

鑒於近年來醫學科技發展日新月異，醫學相關的資訊與來源均較過去為廣泛且眾多，各類醫學研究、期刊、論文如雨後春筍般地蓬勃發展，也進入了所謂「醫療資訊爆炸」的時代。雖然醫學相關資訊豐富，醫療專業人員與民眾均能輕易地從如網路、電視、各式期刊等各類資訊管道獲得醫學與醫療照護資訊。然而過多的資訊使得良莠不齊，相左的資訊或研究結論時常可見，以致醫學資訊的使用者受到混淆，無從做出合宜的判斷，甚至錯誤的決定，容易造成無效的醫療行為、研究，或無謂的醫療資源浪費。

因應前述現實狀況，實證醫學應蘊而生，成為現今醫學發展中評斷現有資訊及發掘未來研究的主要依據。實證醫學（Evidence-based medicine，EBM）乃是以流行病學和統計學的方法，從龐大的醫學資料庫中嚴格評讀、綜合分析找出值得信賴的部分，並將所能獲得的最佳文獻證據，應用於臨床工作中，使病人獲得最佳照顧的一種科學。

國內約自 1996 年開始推展實證醫學，筆者自國內發展初期即積極參與相關學習與訓練，並已具台灣實證醫學學會種子教師資格。雖多年參與及浸淫，但總是時有隔靴搔癢，未能參透其真諦、適時適切地做出最好運用的感覺，所以一直希望有機會能接受標準的實證醫學訓練。

在 2010 年，本院重啓停辦多年的海外進修計畫，在張達人前院長、陳俊鶯副院長及張介信主任等院內長官的鼓勵下，筆者由科內舉薦申請參與行政院衛生署暨所屬醫院 101 年醫療藥品基金「出國開會、考察暨進修、研究、實習計畫」，最終獲得短期補助至歐洲進行「實證醫學專題研究」。目的希望藉由標準的訓練過程，獲取實證醫學最新的相關知識與實作技能；並最終能將實證醫學的知識與技能應用於臨床醫療照護與教學。

過程

準備期

實證醫學日益明顯的重要性已於前段揭櫫，在此還是再略述在實證醫學的發展：在 1972 年，英國臨床流行病學者 Archie Cochrane 首先提出在醫療照護中應「謹慎地、明確地、小心地採用目前最佳的證據，作為照顧病人臨床決策的參考」，強調所有醫療行為都應有嚴謹研究及證實為有效的根據。到了 1980 年代，美籍腎臟科醫師暨臨床流行病學家 David L. Sackett 在加拿大 McMaster 大學運用臨床流行病學與統計學教導推行實證醫療（Evidence-based clinical practice）而起實證醫學之先河。西元 1992 年，實證醫學（Evidence-based Medicine，EBM）一詞才由加拿大 McMaster 大學 Gordon Guyatt 教授所領導的學術組織正式確立名稱。同年，英國國家衛生部首先成立實證醫學中心，並以英國流行病學家 Archie Cochrane 之名命名，由 David L. Sackett 擔任實證醫學中心的首任主任。之後實證醫學蓬勃發展，於 1993 年設立 Cochrane Collaboration 以及由 National Health Service Research and Development Program 組織設置研究發展部，並在牛津大學設立研究中心，開始與全世界專家對各醫學領域的隨機對照研究進行系統性文獻回顧評論。目前世界各地有 13 個國家、15 個考科蘭實證醫學中心（Cochrane Centre）在積極推動這個工作。

實證醫學與實證醫療照護主要的目標是從龐大的醫學資料庫中嚴格過濾、評讀這些文獻，並做系統性文獻回顧及綜合分析，以方便應用於臨床工作中，作為照護病患的依據。它是以病人為中心、問題為導向的臨床行動，兼具科學方法與人文特質的診療模式，正確地應用可以提昇整體的醫療品質、在有限的醫療資源中做最佳、最有效率的運用。

相較於世界潮流，台灣實證醫學的發展不算晚，筆者恭逢其盛，在踏入臨床醫療後即積極參與相關學習與訓練，是精神醫學界中少數具有台灣實證醫學學會種子教師資格的臨床工作者。但是多年的參與及浸淫，甚至赴實證醫學瀾蕩 McMaster

University 參加短期工作坊，卻總是常覺得未能參透其真諦、缺乏全方面思維與完整能力的感覺，所以一直希望能赴海外接受完整標準的實證醫學訓練。

在民國 99 年，本院重啓停辦多年的海外進修計畫，取得行政院衛生署暨所屬醫院 101 年醫療藥品基金「出國開會、考察暨進修、研究、實習計畫」的進修名額。筆者在院內長官的鼓勵與支持下提出申請，最終獲得至歐洲進行「實證醫學專題研究」的三個月期短期補助進修。

礙於計畫中的進修地區限制，筆者僅能就歐洲區的學術機構選擇；考量語言限制後，以英國的學校為主。在確定進修資格後，筆者於 100 年底依據各學校網路上揭櫫之資料、生活機能等因素、彰化基督教醫院前實證醫學中心主任廖以誠醫師等實證醫學會前輩的建議，選定有開立此一課程的學校為目標，並依據其大學評比作為選擇的先後順序，最後選定 Oxford University、University College London、University of York 等三所大學為目標學校名單。雖然補助的時間僅三個月，但是因為事先即有計畫，在徵詢人事單位後，根據相關法規與本身的假期，最終得以在不增加補助金額的前提下得以有足夠的時間能完成一年的學業。

在確定目標名單後，隨即進行準備。由於 University College London 等排行較高的大學並不接受代辦業者的協助，所以所有的申請程序都必需獨力完成。在必要文件方面，包括過去大學時期的成績證明、財力證明、人身資料證明、雅思 (IELTS=7.0) 語文能力證明等，均一步一步順利地取得；而最重要的推薦函，更有賴恩師中山醫學大學賴德仁校長與張達人前院長的美言得以順利完成。在齊備文件後提出申請，Oxford University 與 York University 均給予無條件式入學許可 (unconditional offer)，而 UCL 在初步的系所面試時雖准予入學，但是在最終的行政審核時，UCL 卻以所學涉及臨床醫學科目，需要較高的語文能力 (雅思的各項成績均需 7.0 (含) 以上)，故僅以條件式許可回覆。

筆者起初就將 UCL 放棄，想說 Oxford University 較有名氣，且入學申請也已接受；但是後來發現 Oxford University 的課程非全時制 (Part-time course)，且時程為期

三年，這些限制使得筆者只好以 UCL 為第一志願。在再次的雅思語文測驗後，總算順利取得各項成績 7.0 以上的成績（總成績 7.5），補件後也順利取得了無條件式入學許可。

名校總是還是有些好處！在取得入學許可後，申請學生簽證（Tier 4 Visa）完全沒受到刁難，住宿也在 UCL 國際學生事務處的協助下，在倫敦北區的大學生社區找到相當便宜且舒適安全的落腳處。最後於 101 年 9 月下旬順利赴英倫就學。

學校簡介

倫敦大學學院，或稱倫敦大學大學學院（University College London，簡稱 UCL）是一間創建於 1826 年的綜合大學，一般認為是英格蘭第三古老的大學，也是倫敦大學聯盟的創校學院及規模最大的校區。UCL 在英國高等教育的歷史上擁有許多的第一，例如，是第一間在招生上不論種族，宗教和政治的英國大學，也因此被認為是英國教育平權的先行者；也是第一個錄取並承認女性與男性有同等權利、兩性各自擁有獨立學生會的大學；同時在許多學科與領域上，也是第一個設立教授席次的大學。

英國的大學體系與美國及台灣不同，雖然 UCL 是倫敦大學聯盟的一員，在名稱上也常被誤認為是倫敦大學的一個學院而已，但它實際上是一間研究型的綜合大學。在英國學界中，UCL 與劍橋大學、牛津大學、帝國學院和倫敦政經學院一起並稱為 G5 超級菁英大學和金三角名校，它同時也是羅素大學集團（類似於美東長春藤名校聯盟的組織）的領導成員。在各類大學評比中，UCL 的全球排名一直保持在前 20 強，以筆者入學年的排行為例，2012 至 13 年的 QS 世界大學排名為世界第 4 位、泰晤士高等教育為世界第 17 位，遠比台灣醫學界常去進修的國王學院排行為高。

在筆者所就學的 2012 至 2013 年，UCL 學生人數大約有 24,000 人，其中研究生約佔 10,400 人。教職員在各英國皇家學會擔任院士的人數亦占相當高的比例；

光是 UCL 過去的校友，即有 26 位諾貝爾獎得主，其中有 14 名是諾貝爾生理學或醫學獎得主。UCL 雖素以生物醫學領域著稱，但身為第一流的綜合大學，在各領域均可見到 UCL 傑出的畢業校友身影，例如印度聖雄甘地、日本含伊藤博文在內的許多首相、台大校長傅斯年等。但 UCL 在台灣較罕為人知，除了因入學條件與門檻與前述的超級菁英大學相同外，嚴格的訓練課程和在台灣較低的知名度使得留學生較少將之列為入學的選擇。

UCL 是一個開放式的大學，由眾多分散而遍布倫敦的建築組成，軟硬體與城市充分融合、渾然一體。且它在倫敦市中享有絕佳的先天地利之勢，例如在倫敦中心 Bloomsbury 的學校主體，周圍即有著一群著名的機構，例如大英博物館、大英圖書館、皇家戲劇藝術學院、英國醫學會等；其他倫敦大學下屬的學院和機構也近在咫尺、例如亞非學院、柏貝克學院、教育學院、高等研究院，就在筆者第一學期主要研習處所百餘公尺內的距離。所以就地理環境而言，全世界極少有一所大學有這獨特的學術優勢。而學校的主建築，八角大樓（Octagon Building）非常雄偉，特別的是，它在放置第一塊基石的 158 年後，才於 1985 年完全修築完成。UCL 也因有著許多著名的建築，許多電影電視作品都曾選擇在此拍攝一些片段。能在這樣優越的環境下追比先賢，實在是人生一大樂事。

如之前所提及的，UCL 向來以生物醫學上的卓越發展著稱，在 1998 年 UCL 醫學院（Medical School）兼併了皇家自由醫院醫學院（Royal Free Hospital Medical School）後，使得原 UCL 醫學院涵括了其一系列附屬的研究生醫學研究機構（Institute of Child Health, Institute of Neurology, Eastman Dental Institute and the Institute of Ophthalmology），而成為世界上最重要的生物醫學研究中心。筆者約三分之二的時間即在前述的 UCL 醫學院（Medical School）皇家自由醫院院區（Royal Free Campus）進行研習。

課程內容

在 UCL 的課程有三個學期，筆者就學當年表定的時間分別是 9 月 24 日至 12 月 14 日、1 月 7 日至 3 月 22 日、4 月 22 日至 6 月 7 日；但是因為是屬於臨床醫學課程，有時會遷就教授的時間，通常都較一般表定的時間為晚結束。筆者的本科必須修滿八大科目（Module），但是基於貪小便宜的心態（同系所的其他科目在教師的許可下可不需額外付費），筆者還多選修了四個大科，以下就不另述此部分。

第一學期的科目是較基礎的學科，分別是流行病學、研究方法學及生物統計學、實證醫學研究方法緒論及自己貪小便宜去選修的高等生物統計分析。課程內容涵蓋了基礎的流行病學、各類的研究方法、動物實驗、醫學研究倫理、醫學資訊搜尋判讀與處理，與各種醫學研究方法於實證醫學中的使用等。在教材的選定，除了指定教科書及教授編纂的講義手稿外，還有隨著課堂中的延伸閱讀、論文討論、醫學研究結果評讀，在緊湊的時間安排與極小班制（絕大多數的課堂僅約有三至六人）的教學下，每個人均必須充分的準備、發表、討論，壓力不可不謂極大。學期末的評估除了期末考還有作業繳交，所以在學過程，除了一般生活瑣事外，幾乎都在研讀教科書與期刊，絲毫鬆懈不得。好在筆者第一學期的各科，最後均以傑出（Distinction）的等級通過。

過了新年假期，第二學期就開始了課程的核心，老師們的要求也益發嚴苛。第二學期的科目包括了醫學實證品質的評估、介入性醫療照護的系統性回顧（分兩個大科目進行）、以及額外被要求去選修的「醫療經濟學與醫療經濟學的系統性回顧」。在醫學實證品質的評估這個科目，對筆者至為挑戰，因為在此科目中，對於各類醫學研究方法中的各種謬誤、偏差、統計方法的選取與評讀，在在挑戰了受原有文化下固有的思維方式、過去醫學訓練的經驗、以及專業科別的藩籬。在此科目中，同學間的爭辯、與老師不同見解的衝突，均顯露無遺；不過也因此獲得了更多，自己覺得彷彿脫胎換骨一般。而介入性醫療照護的系統性回顧則是以

考科蘭系統性回顧法為基準，教導在進行「介入性醫療研究型的系統性回顧」時各種標準做法的學理依據、標準流程、應用、判讀，以及最後的實作；這個科目讓筆者深切地比較及體現到本土實證教育與英式實證醫學教育間的差異。筆者第二學期，在醫學實證品質的評估一科的表現自覺表現較差，雖僅獲得優良(merits)，但相較於其他英籍同學，絲毫不遜色（僅一位同學獲得傑出的等級）；而其他科目則依舊獲得傑出（Distinction）的等級。

過了復活節假期就來到第三學期，這個學期中的所學更是筆者在台灣實證醫學訓練中所未曾接受過的部分。科目包括了「觀察性研究、診斷性研究與預後性研究的系統性回顧」、「醫學實證的臨床應用」以及額外選修的「實證基礎醫學研究」與「實證輔助決策與政策制定」。在「觀察性研究、診斷性研究與預後性研究的系統性回顧」的科目中，讓筆者學到了正在發展中的實證醫學領域，也一窺基礎研究應用與實證醫學研究的結合；而在醫學實證的臨床應用，更讓筆者體會到所謂英式學風中嚴格與保守的風範（所謂有幾分證據說幾分話），也讓筆者對於過去臨床服務，有更深度的省思。筆者在第三學期的各科，最後也順利地以傑出（Distinction）的等級通過。

第三學期結束後就是論文的寫作，筆者在第二學期即與指導教授 Davidson 博士及 Gurusamy 博士討論論文主題，兩位教授針對筆者精神科的背景，幾經波折地討論，最後選定抗乙型澱粉樣蛋白抗體對輕中度阿茲海默氏症患者治療的系統性回顧為主題。筆者於 102 年 9 月 16 日於 UCL 皇家自由院區接受論文口試辯答（Viva），經教授建議，於微幅修改後通過。由於在英國的研究所多半以每年一月為畢業季節，所以筆者仍須等到 103 年 1 月以後才算是正式畢業。

心得與建議

心得

筆者有幸於多年等待後，前往世界的一流學府全心研修，除了讓自己在不同領域的醫學專業能力有所增長，更讓自己能將新習得的知識技能與原有的專業經驗相融合而相得益彰；這樣在醫學專業的再出發，讓已經疲乏心靈獲得舒緩、讓時常自滿的不適切自我感覺能有所惕厲。而離開學校、進入職場後十五年後，能有再當學生，尤其是隻身留學、感受不同文化的衝擊與交流、細細體會不同制度下對個人思維的影響，更是尤其珍貴。這些的獲得，都不是單單帳面上損失的數據可以輕易換來的。

與一流同儕間的競合關係，更是讓自己對自己的價值、定位與人生目的，有了更清楚的瞭解與體現，經過了這樣的過程，也讓自己對自己的能力有信心。這部分的獲得更是遠超過自己出國進修的期待！

此外，教授實事求是、大師風範與海納百川的度量，讓學生能夠安心、放心地學習，即便是在課堂上有多麼不同的見解，也能夠積極地解決。這種對學生任何問題積極解惑、甚至是協助結合資源的作為，更是在以利用學生為常態的台灣高等教育學界中所看不到的。

建議

實證醫學與實證醫療照護在國際間蔚然已是主流，台灣的實證醫學領域在少數先驅戮力耕耘下，雖然對實證醫學略有觀念，但普及不足、瞭解不足、訓練不紮實，經過這樣的訓練後發現，常常是空有實證之名而無其實，更遑論在不熟稔下的濫用與誤用，以及誤用後的影響。

筆者建議台灣實證醫學學會與衛生政策主管機關應更戮力於實證醫學教育的普及、實證醫學的實際運用，以及關注國際間實證醫學的發展與影響。


誌謝

最後感謝院內長官的提攜、臨床服務同仁在業務上的分勞、行政單位同仁的協助、所有病患的體諒、以及家人的分憂，讓筆者能較無煩憂地在英國重拾書本、增長見聞。

附錄

附錄一：倫敦大學學院（University College London，UCL）入學證明

LONDON'S GLOBAL UNIVERSITY



Dr Y Yang
Student home address:
[Redacted] 隱私部分
60068
Taiwan

Student term-time address:
[Redacted] 隱私部分
N7 0EG
United Kingdom

26 September 2012

STATEMENT OF STUDENT STATUS

This is to confirm that the student's current status at UCL is as follows:

Student Number: 12 [Redacted] 隱私部分

Full Name as registered: Yung-Jen Yang

Qualification: Master of Science

Programme of Study: MSc Evidence-Based Healthcare

Department: Division of Surgery and Interventional Science

Student Status: Enrolled

Mode of Attendance: Full-time

Date of Registration: 24/Sep/2012

Expected Date of Completion: 23/Sep/2013

Any address details quoted on this statement have been provided by the student and have not been verified by UCL.


As a UCL student you must read and ensure that you understand the current rules, regulations and statutes which are summarised here: www.ucl.ac.uk/current-students/. If there is anything you do not understand you must contact us immediately.

Data Protection Act 1998
UCL is required by law to comply with the Data Protection Act, 1998. It is the commitment of UCL to ensure that every employee and student complies with this Act to ensure the confidentiality of any personal data held by UCL, in whatever medium. Full details of the UCL Data Protection Policy and Procedures can be found at www.ucl.ac.uk/current-students/guidelines/general_statement_data_protection

University College London is approved by the UK Border Agency as a highly trusted sponsor under Tier 4 of the Points-Based System (sponsor licence number X3W1RGWT9).

Please collect your UCL identity card.

UCL Student Centre
University College London Gower Street London WC1E 6BT
Tel: +44 (0)20 7679 7005 Fax: +44 (0)20 7679 7920
studentrecords@ucl.ac.uk www.ucl.ac.uk/current-students


Tim Perry BA - Director of Registry and Academic Services

附錄二：筆者攝於倫敦大學學院（University College London，UCL）主建築前



Study protocol

Title

Anti- β -amyloid monoclonal antibody treatment for mild-to-moderate Alzheimer's disease

Background

Dementias are a group of devastating illnesses in the later life, and have horrendous impact upon not only the patient but also the family members. Due to the increased longevity around the world, the number of patients with dementia also increases and imposes significant burden to the healthcare system in every aspect. Alzheimer's disease is the leading cause among various types of dementia, with the characteristic clinical manifestations of progressive memory decline, neuropsychiatric symptoms and executive dysfunction. According to World Alzheimer Report 2009 of Alzheimer Disease International (ADI), it has been estimated that 36 million people worldwide are living with dementia, with numbers doubling every 20 years to 66 million by 2030, and 115 million by 2050.(1)

As early as Alois Alzheimer found in 1907, Alzheimer's disease is characterised with the hallmark neuropathological findings of diffuse intraneuronal neurofibrillary tangles and neuritic extracellular amyloid plaques (the so-called senile plaques) in the brain. These neuropathological findings shed the light on understanding the aetiological mechanisms and have significant influence upon the development of treatment and researches. Early biochemical research found that neurofibrillary tangles are composed of paired helical filaments of hyperphosphorylated tau proteins, a microtubule-associated protein, and senile plaques are mainly composed of beta-amyloid peptide ($A\beta$ 1-42), a product from alternative amyloid precursor protein (APP) metabolic pathway. Amyloid cascade hypothesis first proposed by Hardy et al in 1991 suggested that the development of senile plaques is prior to neurofibrillary tangles and also precipitates its formation(2). Along with later modifications(3), amyloid cascade hypotheses predominates the development of therapeutic approaches, focusing on preventing the production and aggregation of $A\beta$.

In the past decade, extensive compounds working on different stages of amyloid pathway have been developed, but most of them failed although there are still some in development. Currently, immunotherapies aiming at elimination of excessive $A\beta$

in the brain appear most promising as many have reached Phase II or Phase III clinical trials(4, 5). Among various immunotherapies, monoclonal antibody treatment attracts most focuses and expectations. Unfortunately, the efficacy remains controversial and systematic review of this treatment is still lacking.

OBJECTIVES

The objectives are to examine the effectiveness and safety of anti-beta-amyloid monoclonal antibody treatment for mild-to-moderate Alzheimer's disease through a systematic review. The specific research questions are:

1. What is the efficacy of anti- β -amyloid monoclonal antibody treatment for mild-to-moderate Alzheimer's disease?
2. What is the safety of anti- β -amyloid monoclonal antibody treatment for mild-to-moderate Alzheimer's disease?

METHODS

This systematic review protocol was developed using guidance from the PRISMA Statement.(6)

Criteria for considering studies for this review

Type of studies

Studies should use anti-beta-amyloid monoclonal antibody treatment. Experimental studies (i.e. randomised controlled trials, quasi-randomised trials, controlled clinical trials) will be included.

Type of participants

Patients with both genders diagnosed of Alzheimer's disease according to internationally accepted criteria such as International Classification of Diseases (ICD) by World Health Organisation (WHO), current version of Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV-TR) by American Psychiatric Association (APA), and the criteria by National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) will be included.

Type of interventions

The following interventions will be compared:

1. Compounds of anti- β -amyloid monoclonal antibody versus placebo
2. Compounds of anti- β -amyloid monoclonal antibody versus no treatment.

Type of outcome measurement

Primary outcomes

- The efficacy of mitigating cognitive decline. It will be judged by the change scores of validated tools measuring cognitive status such as Mini-mental state examination or Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale (ADAS-Cog).
- Adverse effects. Adverse effects will be judged according to the ICH-GCP definition of serious adverse events. It is defined as any untoward medical occurrence that results in death, is life-threatening, requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a congenital anomaly/birth defect. The number of serious adverse events in each group will be taken for investigation.
- Quality of life. The quality of life receiving the treatment will be judged by the changed scores of validated scales for quality of life measurement, such as EQ-5D, WHOQOL, etc.

Secondary outcomes

- Progression and regression of disease. This outcome will be assessed by the change in residence.

Search methods for identification of studies

Electronic searches

The main electronic literature database search will be performed in MEDLINE-OVID, EMBASE-OVID, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and Web of Science. Librarians in the University College London library will be consulted for aiding the literature search in the above databases.

Searching other resources

Grey literature search will also be conducted by searching trial registry websites, conference proceeding abstracts, and key journal. Manufacturers of the agents will also be contacted if there are missing key information. The results from literature search will recorded in the electronic data extraction form.

There is no limitation of language and publication status for the above studies. For those reports not written in English will be translated.

Data collection and analysis

Selection of studies

The title and abstracts of the studies selected by the eligible criteria will be scanned by the author (Yang, YJ) and another independent scholar (Kao, CL). All potentially relevant studies will be assessed by full-text versions.

Data extraction and management

The data will be extracted independently by the author (YYJ) and the independent scholar (KCL) using the tool based on guidance in the Cochrane Handbook of Systematic Review of Interventions (7). The data will be extracted and then categorized by study characteristics (i.e. study design, year of conduct, length of study), patient characteristics (i.e. carrier or APO ϵ -4 gene, dementia severity), primary outcome results, and secondary outcome results. Efforts will be done to identify the data from the same group in multiple publications so as to avoid duplicated data in the meta-analysis. Any disagreement will be resolved by discussing with a third person (Liao, YC).

Assessment of risk of bias in included studies

Methodological quality and risk of bias assessment will be performed in two parts. First, the Cochrane Risk of Bias Tool (7) will be used to appraise the included studies either they are experimental studies or observation studies (i.e. cohort and case-control studies). Six domains will be considered and addressed:

1. Selection bias: generation of a randomised sequence and concealment of allocation prior to assignment.
2. Performance bias: blinding of participants and personnel during the study.
3. Detection bias: blinding of outcome assessors.
4. Attrition bias: incomplete outcome data.
5. Reporting bias: selective outcome reporting.
6. Other bias: other bias of concerns that are not addressed in the above domains.

Then in second part, Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) will be used to assess the relevance and level of evidence across studies with the production of Summary of findings tables.(8)

Measurement of treatment effect

Binary outcomes will be analysed by calculating the relative risk (RR) for each study. 95% confidence interval (CI) will be expressed for the uncertainty. On the other hand,

continuous outcomes will be analysed by calculating the mean difference with 95% CI.

Unit of analysis issues

If there are more than two arms in a trial to be included in the meta-analysis and one treatment group is to be calculated more than once, then the number of events and the number of participants in that group will be divided by the number of treatment comparisons made.

Dealing with missing data

The authors of included studies will be contacted for missing data if necessary. However, if the authors are not contactable or the data are still missing after contacting, imputation of the missing data will be performed according to the guidance in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention(7).

Assessment of heterogeneity

Heterogeneity across the studies will be quantified with I^2 statistic and Chi^2 statistic (with statistical significance set at $p < 0.1$). The extent of heterogeneity is considered as moderate when I^2 is between 30% and 60%, and substantial when I^2 is between 50% and 90%. If considerable heterogeneity is present ($I^2 > 75\%$), the studies will be explored for possible explanations.

Assessment of reporting biases

Funnel plot method will be used to examine possible publication bias if there are more than 10 trials for the outcomes.

Data Synthesis

Narrative description will first be made for the results. Then the collected data from included studies in the systematic review will be entered into Review Manager (RevMan 5.2)(9), and a random-effect model will be chosen to calculate the pooled estimates for each outcome.

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

Subgroup analysis will be conducted for different studies and patient characteristics. Sensitivity analysis will be performed to assess the effect of included studies with high risk of bias or missing data imputations.

Discussion

Results of this systematic review will show whether and how anti-beta-amyloid monoclonal antibody treatment effective in ameliorating cognitive decline is for mild-to-moderate Alzheimer's disease. In addition, the harm of the treatment will be addressed. The results of this systematic review might be a reference for those who are interested in anti-beta-amyloid monoclonal antibody treatment, and may provide recommendations for further research.

Reference

1. Prince M JJ. Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report. 2009. 2009.
2. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in pharmacological sciences*. 1991;12(10):383-8.
3. Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, et al. Amyloid-[beta] protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med*. 2008;14(8):837-42.
4. Wisniewski T, Konietzko U. Amyloid- β immunisation for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2008;7(9):805-11.
5. Cribbs D. A β DNA vaccination for Alzheimer's disease: focus on disease prevention. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2010;9(2):207-16.
6. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, GÅtzsche P, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Medicine*. 2009;6(7):e1000100-e.
7. Higgins JPT GSE. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011. The Cochrane Collaboration. Oxford: Wiley.
8. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):383-94.
9. The Nordic Cochrane Centre TCC. *Review Manager (RevMan)* [Computer program]. Version 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2012.