

某醫學中心評估藥品療效不等案例方法探討

黃靖雅 何蘆菁

中國醫藥大學附設醫院 藥劑部

前言

國內外學名藥品雖經政府機關層層把關審核才得以核准上市，但如同新藥上市一樣，仍需維持上市後的評估機制，以確保民眾用藥的品質及安全。國內製藥廠商的技術及品質日益提升，因此醫療單位使用學名藥的比率也逐漸增加，此時引發討論的便是學名藥的療效及安全性是否與原開發廠一致，療效不等評估通報機制也在衛生署的積極運作推動下應運而生。

以某醫學中心為例，藥品在進入醫療院所前皆經藥事委員會審慎討論後引進，其中也包含了同成分替代的學名藥。不論是新進藥品還是轉換供應廠商後之藥品，該院設有評估回饋機制，以得知藥品進用後的使用情形，其中包括療效、不良反應以及藥品使用效益與合理性之評估。

有關藥品療效不等之通報最常發生於以相同學名藥品替代之際，通常係透過臨床科醫師直接反應給藥事委員會，進行後續評估處理事宜，亦有經病人反應後再由藥師或其他醫療人員進行通報，依各院流程由藥事委員會評估並提案討論。

在臨床上評估藥品療效方式，多依使用藥品之特性制定標準，並佐以文獻、治療準則為參考指標，以進行系統性的療效評估。此類研究根據時間架構可區分為三種：一、回溯性回顧(retrospective review)研究，一般以用藥治療記錄作為評估來源，對病人提供一個過去用藥的評估。二、目前療程的評估 (concurrent evaluation)，對病人提供當時或現在的用藥評估。三、前瞻性的評估(prospective evaluation)包含了在處方調劑、或給藥前先計畫評估的項目與時間，以收集完整可評估的資料¹。以上評估方法各有其優缺點，方法的選擇則須依據資料取得的可行性。另指標的選擇則需依治療結果可呈現的方式，並運用合適的研究方法執行。一般而言，若藥品療效可由檢驗值呈現其相關性，則依藥品使用時序及檢驗數據變化進行療效評估，若治療結果是以病人感知為主時，則須輔以量表評估或問卷調查。以下以某醫學中心替換藥品之療效不等評估為例，提供進行療效不等評估時之參考。

研究背景

國內 Levothyroxin 成分產品 Eltroxin tablets 100mcg 因原製造廠停止生產，99 年三月起改進用德國 Aspen Bad Oldesloe GmbH 生產製造之產品。經院內藥品進用後使用回饋機制，陸續接獲院內新陳代謝科醫師反應，更換藥品後部分病人 TSH 明顯上升，導致疾病控制困難及病情變化。為解決此藥品療效不等問題，藥劑部門依機制進行此藥品之使用評估。

在執行藥品使用評估前需先進行文獻探討，以確認合適的療效指標及研究方法。由文獻整合提出研究目的、方法，並以此為基礎對研究結果進行討論及擬定解決方案。以 Levothyroxin 為例，必須先了解甲狀腺素影響人體之代謝及生長，且與多數的熱量和蛋白質生成的基礎功能相關，臨床上主要用於治療甲狀腺機能減退，當甲狀腺荷爾蒙的激素合成或分泌不足，造成全身可逆性生理功能減慢稱於甲狀腺功能不足，此時體內 T3 與 T4 之代謝清除速率減少而半衰期增加。甲狀腺機能低下最簡易的判讀主要是依據 TSH 及 free T4 的檢驗值變化²，其數值變化與臨床診斷的對照如表一。

表一 甲狀腺功能檢測對照表^{3,4}

檢驗名稱	甲狀腺機能不足	甲狀腺機能亢進
總甲狀腺素 T4[RIA]	低	高
總三碘甲狀腺素 T3[RIA]	正常或低	高
游離 FT4	低	高
游離 FT3	低	高
TSH	高	低

而本研究欲了解更換藥品後是否影響其治療效果，故藉由觀察 TSH 及 free T4 是否有顯著變化，藉此推估病人疾病控制之情形。

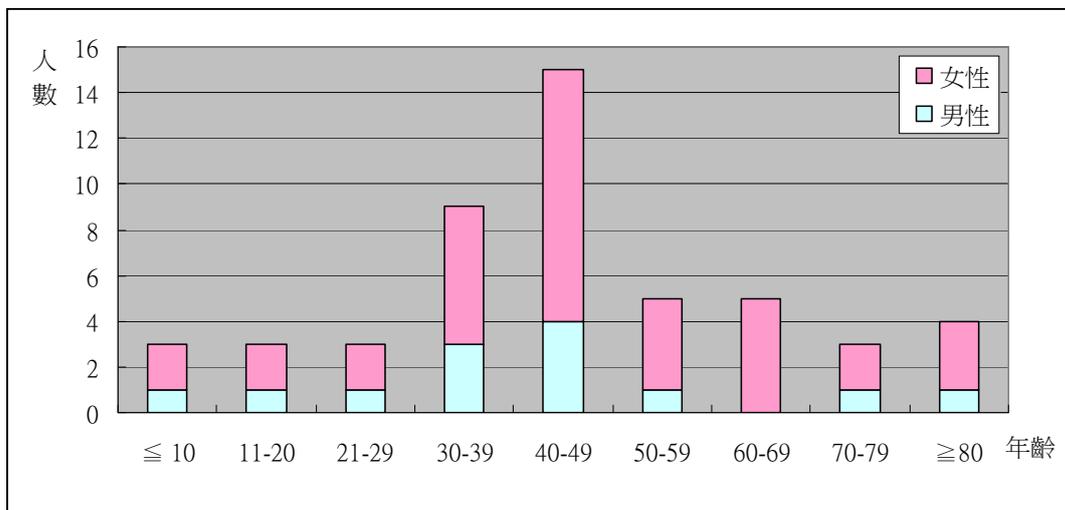
研究方法

採用 case-crossover design 進行回溯性研究，研究觀察期為 6 個月，即在 Levothyroxin 於 99 年 3 月份更換藥品前後，就本院 99 年 1-6 月使用此藥品之病人，進一步篩出藥品異動前後皆持續使用之病人共 1832 名。然因個案數多實無法逐一查詢研究觀察期間的各項臨床變化，故以亂數表隨機抽樣 50 名病人，回溯性的進行病歷閱讀，並詳細記載個案之換藥日期、6 個月間 free T4 及 TSH 檢查值，以及此期間之藥品劑量是否曾有更改，以觀察其檢驗值與換藥前後藥品劑量之變化，並進行描述性統計分析。

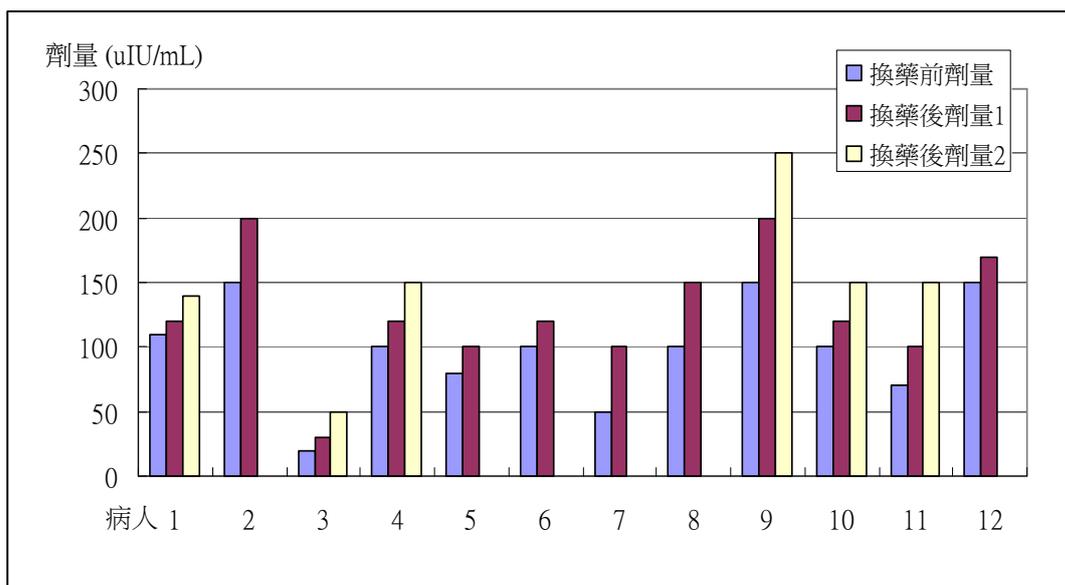
研究結果

TSH 檢驗值的變化呈現了甲狀腺機能低下的治療是否達到預期，50 名隨機抽樣病人中，有男性 13 名，女性 37 名，年齡分佈自 1-91 歲，中間值為 44.5 歲。(圖一) 初步發現有 15 名患者 TSH 明顯增加並大於正常值，其中有 12 名因而調升給藥劑量，這當中有半數曾有 2 次調升劑量的紀錄。(圖二) 另外有一名病人因換藥初期劑量已進行調整，所以其 TSH 值雖然增加但仍維持在正常範圍。在 15 名 TSH 檢驗值增加的病人中，TSH 大於 5 uIU/ml 有 6 名、TSH 大於 10 uIU/ml 有 1 名、大於 20 uIU/ml 有 4 名、大於 40 uIU/ml 有 1 名、大於 70 uIU/ml 有 1 名、大於 80 uIU/ml 有 1 名、大於 90 uIU/ml 有 1 名(圖三)，可見藥品更換後其導致

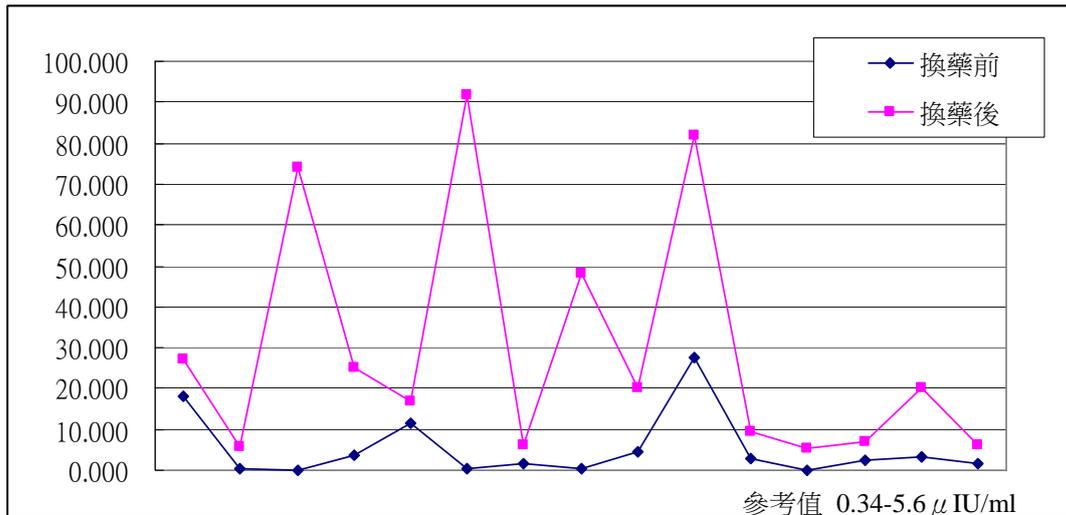
TSH 之變化因人而異，但明顯上升且達異常數值者已佔抽樣人數的 30%，具有統計上的顯著差異。在 50 名抽樣病人中，其 free T4 檢驗值並未有明顯變化。



圖一 抽樣病人性別、年齡分佈情形



圖二 換藥前後藥品使用劑量變化情形 (12 名病患)



圖三 換藥前後 TSH 檢驗值變化情形 (15 名病患)

討論與結語

療效不等經常發生於藥品更換之後由臨床醫師或病人反應給藥局，本文提供相關療效評估方法之建議，以確認藥品療效不等的分布情形及嚴重程度，並依評估結果提供醫院藥事委員會作為藥品選用、治療建議及引進之政策參考。此成分藥品當時僅餘一家廠商供應，並無其他藥廠生產同成分藥品可供替代，故本院藥委會建議臨床醫師密切留意病人 TSH 及 free T4 數值之變化，並依檢驗值調整劑量。此外，若發現藥品導致之不良反應報告有增加的趨勢時，亦可進行不良反應評估，其研究方法可選擇使用問卷訪談或附加診斷碼進行資料蒐集。

以病人就醫資訊進行療效評估是為了解決或確保病人用藥的安全性及有效性，但此類研究因涉及個人資料保護議題，所以在資料處理上須特別注意資料之去個人化。另療效不等評估對於病人用藥的品質及安全具有重大的意義，對於藥劑部門是重要但卻需耗費人力才能完成的事，在衛生署積極推動療效不等通報的同時，對於高品質療效不等評估的落實也建議提供相對的鼓勵機制。

參考資料

1. P D Sachdeva, et al. Drug utilization studies-scope and future perspectives. International journal on pharmaceutical and biological research. 1(1): 11-17, 2010.
2. Pharmacotherapy principle & practice 2nd edition, 2010。p.763-781.
3. Bertram G katung：基礎與臨床藥理學 (Basic & Clinical Pharmacology)，第八版，台北，合記圖書出版社，2004 年。
4. Pharmacotherapy a pathophysiologic approach 7th edition, 2008。P.1243-1263.