

國立臺灣大學公共衛生學院健康政策與管理研究所

碩士論文

Institute of Health Policy and Management

College of Public Health

National Taiwan University

Master Thesis



健保放寬紅血球生成素給付條件對初次腹膜

透析患者心血管事件之影響

The Impact on Cardiovascular Risk of Incident
Peritoneal Dialysis Patients After Loosening the

Erythropoietin Payment Criteria

賴怡君

I-chun Lai

指導教授：張睿詒博士

Advisor: Ray-E Chang, Ph.D.

中華民國 102 年 7 月

July 2013



國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

健保放寬紅血球生成素給付條件對初次腹膜透析患者
心血管事件之影響

The Impact on Cardiovascular Risk of Incident Peritoneal Dialysis
Patients After Loosening the Erythropoietin Payment Criteria

本論文係 賴怡君 君 (P98843006) 在國立臺灣大學健康政策與管理研究所完成之碩士學位論文，於民國 102 年 7 月 5 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：

張睿詒

洪冠予

陳錫賢

誌 謝



首先誠摯的感謝指導教授張睿詒老師，老師清晰的邏輯和對學術的嚴謹，讓我每次與老師討論都獲益匪淺；感謝老師在百忙之中，仍抽空悉心的指導論文細節。非常感謝張老師的體諒，讓我能在工作與課業兼顧；對老師感到很抱歉，由於工作上職務的轉換而未能及早畢業。此外，很感謝口試委員洪冠予副院長和陳錫賢主任，兩位的指教使本篇論文更為完整。謝謝所有台大健管所(醫管所)的老師們，在我這四年的學習當中的照顧和指導。

在論文的寫作過程中，感謝其政老師、宏瑋學長、碧蓉同學，不時的幫我解決各種疑難雜症；感謝小孟和雅琪盡心盡力的協助；感謝雅蓉的加油打氣；如果沒有大家的幫忙，本篇論文無法順利如期完成。

感謝醫藥品查驗中心的長官和同事們，在我求學期間的支持和關心。感謝婆婆、公公、外子的支持，讓我可以無後顧之憂的處理課業和工作，謝謝兒子翊軒的懂事，知道媽媽需要把講故事的時間拿去寫論文。

最後，謹以此文獻給愛我及鼓勵我的所有恩師、親人與好友們。

賴怡君謹誌 2013.07

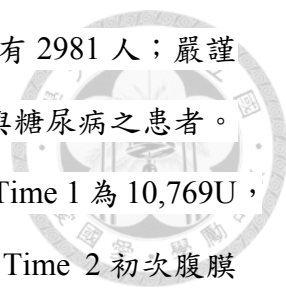
中文摘要



透析患者需要投與紅血球生成素，以維持適當血比容。國內為鼓勵腹膜透析，將紅血球生成素給付規範之血比容限制放寬，原先血比容超過 30% 不予給付，在民國 95 年 11 月 1 日將血比容上限放寬至 36%，超過 36% 方不予給付；唯每個月紅血球生成素的使用劑量仍限制在 20,000 單位(Eprex、Recormon)或 100mcg (Aranesp)以下。國內腹膜透析患者之血比容在放寬前約為 28-29%，或許因紅血球生成素給付劑量的限制，在血比容給付上限放寬後，亦僅上升至 30-31%。

關於血比容的目標值，近年來幾個大型試驗如 Normal Hematocrit Study (Besarb A, et al. 1998)、CHOIR Study (Singh AK, et al. 2006)與 TREAT Study (Pfeffer MA, et al. 2010)結果顯示，血比容過高(>37%)會伴隨較多的心血管事件。美國 FDA 於 2011 年 6 月建議透析患者血比容維持在 30-33%。換言之，低血比容(30-33%)較高血比容(>37%)為安全。然國內腹膜透析患者之血比容在給付條件放寬前僅 28-29%，過於偏低，在放寬後方增至 30-31%。放寬後維持血比容在 30-31%，是否較放寬前維持在 28-29%為安全，即是否可減少之心血管事件風險，有賴國人資料加以分析。

本研究為利用「全民健康保險資料庫」，比較健保紅血球生成素給付條件放寬前後，對腹膜透析患者心血管事件風險之影響。紅血球生成素放寬的健保給付規範於 95 年 11 月 1 日施行，故以 95 年 11 月 1 日為切點，於放寬前(Time 1)與放寬後(Time 2)分別篩選出初次腹膜透析患者，追蹤心血管事件(包括心肌梗塞、中風、因心衰竭住院、死亡)發生率。本研究採取兩種方式定義初次腹膜透析患者，寬鬆法與嚴謹法。寬鬆法不限定開始透析的第一至三個月的透析模式，僅限定開始透析的第四個月須為腹膜透析。嚴謹法除開始透析的第四個月須為腹膜透析外，尚須有連續三個月為腹膜透析。



研究結果顯示，以寬鬆法所得 Time 1 有 1759 人，Time 2 有 2981 人；嚴謹法 Time 1 有 1733 人，Time 2 有 2940 人。Time 2 有較多高血壓與糖尿病之患者。紅血球生成素每個月使用劑量之中位數，在 Time 2 為 13,105U，Time 1 為 10,769U，兩者差異達統計上顯著($p < 0.0001$)。以寬鬆法所得之 Time 1 與 Time 2 初次腹膜透析患者，經校正年齡、性別、Charlson index、糖尿病、高血壓、冠狀動脈繞道手術病史、心衰竭病史等變項後，針對心血管事件綜合指標以 Cox proportional hazard model 分析，Time 2 相對於 Time 1 之 hazard ratio 為 0.823，95% 信賴區間為 0.711，0.954，達統計上顯著降低($p = 0.0096$)。就個別心血管事件，包括「心肌梗塞」、「中風」、「因心衰竭住院」、「死亡」，則 Time 2 相對於 Time 1 之 hazard ratio 均小於 1，唯未達統計上顯著。以嚴謹法所得之結果與寬鬆法相同。進一步檢視各次族群結果，發現無糖尿病的族群，Time 1 與 Time 2 心血管事件無顯著差異。而糖尿病族群在 Time 2 相對於 Time 1 心血管事件綜合指標風險明顯降低(hazard ratio 0.737, 95%信賴區間 0.613, 0.886, $p = 0.0011$)；就個別心血管事件，「中風」在 Time 2 相對於 Time 1 風險達顯著降低(hazard ratio 0.591, 95%信賴區間 0.396, 0.883, $p = 0.0102$)，「因心衰竭住院」在 Time 2 相對於 Time 1 風險較低，差異接近統計上顯著(hazard ratio 0.785, 95%信賴區間 0.614, 1.004, $p = 0.0535$)。以嚴謹法所得之結果與寬鬆法相同。

本研究結果可支持在限定紅血球生成素最高使用劑量下，將血比容維持在 30-31%較 28-29%為安全，可降低心血管事件風險。對於是否需將健保給付規範中血比容上限調降，則有待進一步討論。此外，是否紅血球生成素最高劑量限制，對於糖尿病患者更有利，則有待後續試驗加以驗證。

關鍵字：紅血球生成素、健保給付、心血管風險

Abstract



Background: Erythropoietins are necessary for dialysis patients to maintain adequate hematocrit(Hct). In order to promote peritoneal dialysis, the erythropoietin payment criteria loosened in Nov 2006. Before Nov 2006, erythropoietin was not covered by National Health Insurance (NHI) if the Hct was above 30%. After Nov 2006, the erythropoietin payment criteria loosen and erythropoietin can be covered by NHI if the Hct is below 36%. However, the maximum monthly erythropoietin dosage remains the same (Eprex/Recormon 20,000U, Aranesp 100mcg). After widening the benefit package, the Hct of prevalent peritoneal dialysis patients increased from 28-29% to 30-31%. From the results of Normal Hematocrit study, CHOIR study and TREAT study, we find that administration of erythropoietins and pushing Hct to more than 37% is associated with adverse cardiovascular outcome. However, what is the optimal Hct target is still an issue of debate. We need local data to find out if it is better to maintain Hct between 30-31% rather than 28-29%.

Objective: The main purpose of this study is to analyze the impact of loosening erythropoietin payment criteria on cardiovascular outcome of incident peritoneal dialysis patients.

Methods: We selected incident peritoneal dialysis patients from the NHI beneficiaries

claim data from 2003 to 2010. We defined the period before loosening the erythropoietin payment criteria as Time 1 (from May 2003 to Oct 2006), the period after loosening the payment criteria as Time 2 (from May 2007 to Oct 2010). Incident peritoneal dialysis patients were followed for cardiovascular events including myocardial infarction, stroke, hospitalization due to heart failure and death.

Findings: There are 1759 incident peritoneal dialysis patients in Time 1 and 2981 patients in Time 2. More patients in Time 2 have hypertension and diabetes mellitus (DM). The median monthly erythropoietin dosage is significantly higher in Time 2 (Time 1: 10,769U; Time 2: 13,105U). For the composite cardiovascular endpoint, the risk in Time 2 is significantly lower (HR 0.823, 95% confidence interval 0.711, 0.954, $p=0.0096$) after adjusting age, sex, Charlson index, DM, hypertension, history of coronary artery bypass graft and congestive heart failure. For each cardiovascular endpoint, the risk reduction in Time 2 does not reach statistical significance. With regard to subgroup analysis, for patients without DM, no significant difference in cardiovascular risk is observed between Time 1 and Time 2. However, for patients with DM, the risk of composite cardiovascular endpoint is significantly lower in Time 2 (HR 0.737, 95% confidence interval 0.613, 0.886, $p=0.0011$). In addition, the risk of stroke is also significantly lower in Time 2 (HR 0.591, 95% confidence interval 0.396, 0.883, $p=0.0102$). The risk of hospitalization due to heart failure is lower in Time 2,

but does not reach statistical significance (HR 0.785, 95% confidence interval 0.614, 1.004, $p=0.0535$). The above data can support that under maximum monthly erythropoietin dose limit, less cardiovascular risk is observed when Hct is maintained within 30-31% compared to 28-29%. However, it needs further discussion to see if refine the erythropoietin payment criteria is necessary. Current payment criteria can leave more room for clinical practice. Besides, further studies are needed to prove that whether DM patients can have less cardiovascular events with Hct 30-31% under maximum monthly erythropoietin dose limit

Key words: erythropoietin, payment criteria, cardiovascular risk

目錄

口試委員會審定書.....	i
誌謝.....	ii
中文摘要.....	iii
Abstract.....	v
目錄.....	viii
表目錄.....	ix
圖目錄.....	x
第一章緒論.....	1
第一節研究背景與動機.....	1
第二節研究目的.....	3
第二章文獻探討.....	4
第一節慢性腎臟病對紅血球生成素之影響.....	4
第二節透析患者血比容(Hct)的臨床意義.....	5
第三節國內紅血球生成素與健保給付.....	9
第三章研究方法.....	13
第一節研究設計與研究樣本.....	13
第二節研究假說.....	16
第三節研究變項.....	16
第四節統計分析方法.....	17
第四章研究結果.....	19
第一節樣本基本特質之描述性統計.....	19
第二節對心血管事件綜合指標與個別心血管事件之風險比.....	22
第三節對心血管事件綜合指標與個別心血管事件之 KM 分析.....	24
第四節糖尿病與非糖尿病次群體之比較.....	27
第五章討論.....	30
第一節研究結果討論.....	30
第二節研究限制.....	35
參考文獻.....	36



表目錄



表格一-1、紅血球生成素健保給付、國內指引與美國規範之比較.....	2
表格二-1、美國 FDA 限縮血紅素指標所依據的三個主要試驗.....	8
表格二-2、國內腹膜透析患者於 94 年至 99 年之血比容值.....	11
表格四-1、寬鬆法 Time 1 與 Time 2 初次腹膜透析患者基本特質之比較.....	20
表格四-2、嚴謹法 Time 1 與 Time 2 初次腹膜透析患者基本特質之比較.....	21
表格四-3、寬鬆法：心血管事件綜合指標與個別心血管事件，Time 2 相對於 Time1 之風險比.....	22
表格四-4、嚴謹法：心血管事件綜合指標與個別心血管事件，Time 2 相對於 Time1 之風險比.....	23
表格四-5、寬鬆法：心血管事件綜合指標與個別心血管事件，Time 2 相對於 Time1 之風險比，依糖尿病有無執行次族群分析.....	28
表格四-6、嚴謹法：心血管事件綜合指標與個別心血管事件，Time 2 相對於 Time1 之風險比，依糖尿病有無執行次族群分析.....	29
表格五-1、本研究與大型試驗血比容與紅血球生成素劑量之比較.....	33
表格五-2、腹膜透析患者中，具糖尿病者與不具糖尿病者之血比容值.....	34

圖目錄



圖表二-1、國內腹膜透析患者於 94 年至 99 年之血比容變化趨勢	12
圖表三-1、研究設計	14
圖表四-1、寬鬆法：心血管事件綜合指標之 Kaplan-Meier 分析	24
圖表四-2、寬鬆法：心肌梗塞之 Kaplan-Meier 分析	24
圖表四-3、寬鬆法：中風之 Kaplan-Meier 分析	25
圖表四-4、寬鬆法：因心衰竭住院之 Kaplan-Meier 分析	25
圖表四-5、寬鬆法：死亡之 Kaplan-Meier 分析	26
圖表四-6、嚴謹法：心血管事件綜合指標之 Kaplan-Meier 分析	26
圖表五-1、腹膜透析患者中，具糖尿病者與不具糖尿病者之血比容值	34



第一章 緒論

本章共分兩節，第一節介紹研究背景與動機；第二節為本研究之研究目的。

第一節 研究背景與動機

透析患者為維持適當血比容，需要投與紅血球生成素(Epo)。國內對於腹膜透析患者紅血球生成素給付的規範，在民國 95 年 11 月 1 日後為鼓勵腹膜透析，將血比容上限由 30%放寬至 36%(健保藥字第 0950070568 號)，唯每個月紅血球生成素的使用劑量限制維持不變，即不可超過 20,000 單位(如 Eprex、Recormon)或 100mcg (如 Aranesp)。台灣血液透析診療指引與 NKF-KDOQI(National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 2007 年的準則中，亦建議血比容需維持在 33% - 36%。

此血比容的上限與美國 FDA 和歐盟的建議有差異，參見表一-1。在近年來幾個大型試驗如 Normal Hematocrit Study (Besarb A, et al. 1998)、CHOIR Study (Singh AK, et al. 2006)與 TREAT Study (Pfeffer MA, et al. 2010)發表後，發現血比容過高會伴隨較多的心血管事件。歐盟在 2007 年的建議是將血比容維持在 30-36%；美國 FDA 在 2007 年亦建議血比容 30-36%，然於 2011 年 6 月又進一步限縮至 30-33%左右。相對而言，國內健保給付的血比容上限偏高，但國內紅血球生成素尚有最高劑量的限制，故腹膜透析患者實際達到的血比容，由放寬前的 28-29%在放寬後僅上升至 30-31%左右，並未到達如歐美試驗中過高的血比容(>37%)。由歐美試驗可知，低血比容(30-33%)較高血比容(>37%)為安全。而國內腹膜透析患者於給付條

件放寬後維持血比容在 30-31%，是否較放寬前維持在 28-29%為安全，亦即是否可減少之心血管事件風險，有賴國人資料加以分析。



表格一-1、紅血球生成素健保給付、國內指引與美國規範之比較

國內健保給付	原健保給付	放寬後之健保給付
	可使用 Epo 將血比容維持於 26% - 30%	可使用 Epo 將血比容維持於 33% - 36%
台灣血液透析診療指引	使用 Epo 將血紅素維持於 11 - 12 g/dl (約相當於血比容 33 - 36%)	
歐盟 2007 年 10 月公開聲明	使用 Epo 將血紅素維持於 10 - 12 g/dl (約相當於血比容 30 - 36%)	
美 FDA 2011 年 6 月 Safety Announcement	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 未透析者：血紅素低於 10 g/dl 方開始投與 Epo，一旦超過 10 g/dl 則降低劑量或暫停給藥，使用最低的 Epo 劑量以避免輸血。 ✓ 透析者：血紅素低於 10 g/dl 方開始投與 Epo，一旦超過 11 g/dl 則降低劑量或暫停給藥。 	



第二節 研究目的

本研究主要探討健保放寬紅血球生成素的給付條件，對初次腹膜透析患者心血管事件之影響。

研究目的如下：

1. 比較健保放寬紅血球生成素的給付條件前後，對初次腹膜透析患者發生心血管事件綜合指標(time to first CV event)的差異；心血管事件綜合指標包括心肌梗塞、因心臟衰竭住院、中風與死亡。
2. 比較健保放寬紅血球生成素的給付條件前後，對初次腹膜透析患者發生個別心血管事件的差異(time to each CV event)的差異；個別心血管事件為「心肌梗塞」、「因心臟衰竭住院」、「中風」與「死亡」。

第二章 文獻探討



本章共分三節，第一節為慢性腎臟病對紅血球生成素之影響；第二節為透析患者血比容(Hct)的臨床意義；第三節說明國內紅血球生成素與健保給付。

第一節 慢性腎臟病對紅血球生成素之影響

紅血球生成素(erythropoietin, Epo)是一種醣蛋白(glycoprotein)，是調控紅血球生成的主要荷爾蒙。紅血球生成素可作用在骨髓以促進紅血球的生成。85%-95%的紅血球生成素由腎臟製造，其餘的部分由肝臟製造。當紅血球數目減少時，則攜帶的氧氣減少，腎臟組織可偵測到此氧氣減少的訊息，進而使腎皮質中腎小管週邊細胞(peritubular cells)製造紅血球生成素，以使紅血球數目增加；透過上述的調控機制，可使紅血球數目維持在正常範圍。在慢性腎臟疾病，如肌酐清除率(creatinine clearance)低於 40ml/min 時，腎臟無法製造足夠的紅血球生成素(Brenner & Rector's The Kidney 2012)。紅血球生成素產量減少的原因，一方面是腎臟組織受到破壞，一方面也可能與腎臟組織無法正常到偵測氧氣減少的訊息有關。慢性腎臟病患者容易出現貧血(即所謂「腎性貧血」)，主要原因除了紅血球生成素減少之外，紅血球存活期的縮短(由正常人的 120 天縮短至 70-80 天)、慢性發炎狀態(anemia of chronic disease)與鐵的缺乏均會加重貧血情形。腎性貧血的治療，根本的方式是透過腎臟移植，正常的腎臟可製造足夠的紅血球生成素，亦可正常偵測組織氧氣減少的訊息。在無法移植的情況下，患者必須接受透析治療，此時需要額外補充紅血球生成素。人類紅血球生成素於 1983 年確立基因序列，1985 年由 Eschbach 等人成功用於治療病人，至今使用紅血球生成素治療腎性貧血已成為標

準療法。合成的紅血球生成素國內常用的有 Epo α (商品名 Eprex)、Epo β (商品名 Recormon)與 darbepoetin α (商品名 Aranesp)，另 2008 年國內亦核准一長效型紅血球生成素：Mircera。

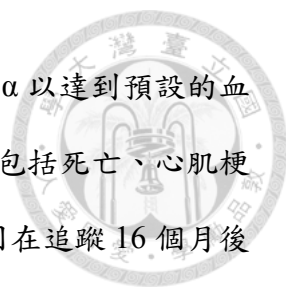


第二節 透析患者血比容(Hct)的臨床意義

使用紅血球生成素治療腎性貧血，臨床上重要的課題是，血比容的範圍應維持在多少，對患者最有利？早期的研究顯示，將血比容由 30% 以下增加到 30%-38%，可以減少輸血(Eschbach JW. et al, 1989)、改善生活品質與認知功能(Evans RW. et al, 1990)、改善心臟功能與運動能力(Macdougall IC. et al, 1990)。然而，後續大型的研究顯示，過高的血比容反而有較高的心血管事件風險。

Besarab A, et al.於 1998 年發表 Normal Hematocrit Study，此為一前瞻性、開放之臨床試驗，針對有心臟病史之 1233 位血液透析患者隨機分為兩組：高血比容組(42%，約為 14g/dl)與低血比容組(30%，約為 10g/dl)；兩組均給予 Epo α 以達到預設的血比容目標。主要療效指標為死亡或第一次非致死性心肌梗塞(death or a first nonfatal myocardial infarction)。該試驗於期中分析後提早終止，因在追蹤 29 個月後發現，高血比容組有 33% 患者發生死亡或致死性心肌梗塞；而低血比容組僅有 27% 發生死亡或致死性心肌梗塞(risk ratio 1.3; 95% confidence interval, 0.9 to 1.9)。

Singh AK, et al.於 2006 年發表 CHOIR Study，此為一前瞻性、開放之臨床試驗，針對 1432 位尚未接受透析之慢性腎臟病患者(glomerular filtration rate 15-50ml/min/1.73m²)，隨機分為兩組：高血紅素組(13.5g/dl，相當於血比容 40.5%)



與低血紅素(11.3g/dl, 相當於血比容 33.9%)組; 兩組均給予 Epo α 以達到預設的血紅素目標。主要療效指標為一複合性指標(composite endpoint), 包括死亡、心肌梗塞、因心衰竭入院或中風。該試驗亦於期中分析後提早終止, 因在追蹤 16 個月後發現, 高血紅素組發生死亡、心肌梗塞、因心衰竭入院或中風的比例為 17.5%, 低血紅素組僅 13.5% (hazard ratio 1.34; 95% confidence interval 1.03 to 1.74, $p=0.03$)。

Drueke TB, et al.於 2006 年發表 CREATE Study, 此為一前瞻性、開放、隨機試驗, 針對 603 位尚未接受透析的慢性腎臟病患者(glomerular filtration rate 15-35ml/min/1.73m²), 隨機分至兩組, 第一組為高血紅素組, 在投與 Epo β 的情況下使血紅素維持在 13-15 g/dl (相當於血比容 39-45%); 第二組為低血紅素組, 在投與 Epo β 的情況下使血紅素維持在 10.5-11.5 g/dl (相當於血比容 31.5-34.5%)。主要療效指標為一複合性指標, 包括八種心血管事件: 猝死、心肌梗塞、急性心臟衰竭、中風、短暫性腦缺血、因心絞痛而住院超過 24 小時或延長住院時間、週邊血管疾病併發症(壞死或截肢)、心律不整導致住院超過 24 小時。在追蹤三年後, 高血紅素組發生主要療效指標事件的比例為 19.3%, 低血紅素組則為 15.6% (hazard ratio 0.78; 95% confidence interval 0.53 to 1.14, $p=0.20$)。雖未達統計上顯著, 但可觀察到低血比容組之心血管風險有降低的趨勢。

以上試驗結果均顯示, 血比容越高, 所伴隨的心血管事件風險即越高。有鑑於此, 美國 FDA 在 2007 年於所有紅血球生成素藥品仿單(Epogen、Procrit、Aranesp、Mircera USFDA label 2007 version)中加註黑盒警語(black box warning), 要求血紅素須維持在 10-12g/dl(相當於血比容維持在 33-36%)。歐盟也在 2007 年 10 月發表公開聲明(public statement), 要求血紅素須維持在 10-12g/dl(相當於血比容維持在



33-36%)。

後續 Pfeffer MA, et al.於 2010 年發表 TREAT Study，此為一前瞻性、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗，針對 4038 位尚未接受透析且患有第二型糖尿病之慢性腎衰竭患者(glomerular filtration rate 20-60ml/min/1.73m²)，隨機分為兩組：一組接受 Aranesp 使血紅素維持在 13g/dl (Aranesp 組)，另一組(安慰劑組)僅於血紅素低於 9g/dl 時方給予 Aranesp。主要療效指標為有二，一為死亡或非致死性心血管事件；一為死亡或末期腎病(end stage renal disease)。本試驗追蹤 29 個月，在死亡或非致死性心血管事件的比例，Aranesp 組為 31.4%，安慰劑組為 29.7% (hazard ratio for Aranesp vs. placebo, 1.05; 95% confidence interval, 0.94 to 1.17; p=0.41)，此差異未達統計上顯著，然在中風(包和致死與非致死性中風)的比例方面，Aranesp 組為 5.0%，安慰劑組為 2.6% (hazard ratio for Aranesp vs. placebo, 1.92; 95% confidence interval, 1.38 to 2.68; p<0.001)，Aranesp 組的風險顯著高於安慰劑組。在死亡或末期腎病的比例，Aranesp 組為 32.4%，安慰劑組為 30.5% (hazard ratio for Aranesp vs. placebo, 1.06; 95% confidence interval, 0.95 to 1.19; p=0.29)，差異雖未達統計上顯著，但可觀察到 Aranesp 組有較差的趨勢。

在 TREAT 試驗發表後，美國 FDA 綜合相關分析(參見表 2-1)，於 2011 年 6 月 24 日發布 Safety Announcement，指出血紅素超過 11 g/dl(相當於血比容 33%)會增加死亡、嚴重心血管事件與中風的風險。對於慢性腎臟病患者，建議當血紅素低於 10 g/dl (相當於血比容 30%)方開始紅血球生成素治療，以避免輸血為原則，使用最低劑量的紅血球生成素。並且修訂所有紅血球生成素藥品仿單(Epogen、Procrit、Aranesp USFDA label 2011 version)。歐盟並未將血紅素進一步設限，在 Mircera 的 2012 年 6 月的仿單中，仍維持血紅素 10-12g/dl(相當於血比容 33-36%)

的建議。



表格二-1、美國 FDA 限縮血紅素指標所依據的三個主要試驗

	Normal Hematocrit Study (N = 1265)	CHOIR (N = 1432)	TREAT (N = 4038)
試驗進行時間	1993 to 1996	2003 to 2006	2004 to 2009
試驗族群	透析病患併有心臟衰竭或冠狀動脈心臟病，血比容 $30 \pm 3\%$	尚未接受透析之慢性腎臟病患者，血紅素 $< 11 \text{ g/dL}$	尚未接受透析且患有糖尿病之慢性腎臟病患者，血紅素 $\leq 11 \text{ g/dL}$
高低組別之血紅素指標(g/dl)	14.0 vs. 10.0	13.5 vs. 11.3	13.0 vs. ≥ 9.0
高低組別血比容指標(%)	42 vs 30	40.5 vs 33.9	39 vs $\geq 27\%$
高低組別所達到的血紅素中位數	12.6 vs. 10.3	13.0 vs. 11.4	12.5 vs. 10.6
高低組別所達到的血比容中位數	37.8 vs 30.9	39.0 vs 34.2	37.5 vs 31.8
主要療效指標	死亡或非致死性心肌梗塞	死亡、心肌梗塞、因心臟衰竭住院或中風	死亡、心肌梗塞、心臟衰竭、中風
主要療效指標結果 Hazard Ratio or Relative Risk (95% CI)	1.28 (1.06 - 1.56)	1.34 (1.03 - 1.74)	1.05 (0.94 - 1.17)
高血紅素/血比容組 所觀察到的不良事件	死亡率	死亡率	中風
不良事件之 Hazard Ratio or Relative Risk (95% CI)	1.27 (1.04 - 1.54)	1.48 (0.97 - 2.27)	1.92 (1.38 - 2.68)


資料來源：美國 FDA 2011 年 6 月 24 日 Safety Communication: Modified dosing recommendations to improve the safe use of Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESAs) in chronic kidney disease.



過高的血紅素 (或血比容) 為什麼會伴隨較高的心血管事件風險，詳細機轉仍不明。可能的原因或許不在於血紅素目標值本身，畢竟從生理學觀點而言，理論上將血紅素提升到正常值(男性 13 g/dl，女性 12 g/dl，WHO 2011)，應可改善患者的預後。或許和紅血球生成素的反應(response)以及劑量有關(Fishbane S, Besarb A, 2007; Szczech L, et al. 2008; Singh AK, Himmelfarb J, Szczech LA, 2009; Solomon SD, et al. 2010); 對於紅血球生成素反應不佳(hyporesponse)者，為了達到血紅素目標值，需要使用更多的紅血球生成素，可能因此造成較多的心血管事件。慢性發炎狀態(chronic inflammatory status)或病患具有多重疾病(multiple co-morbidity)都容易使患者對紅血球生成素反應變差。

第三節 國內紅血球生成素與健保給付

國內對於紅血球生成素的給付，在血液透析與腹膜透析患者略有不同。血液透析為包裹給付，故內含與每次透析點數中，未限制每個月給付的紅血球生成素劑量，或是血比容上限。腹膜透析則限制血比容須在 30% 以下方可使用(健保醫字第 0900015412 號、健保審字第 0930006236 號)，一個月的使用量不可超過 20,000 單位(如 Eprex、Recormon)或 100mcg (如 Aranesp)。在 95 年 5 月 1 日後為鼓勵腹膜透析，方放寬血比容上限為 36%，超過 36% 不予以給付；至於每個月紅血球生成素的使用劑量限制維持不變(健保藥字第 0950070568 號)。



上述紅血球生成素健保給付規範的血比容上限(36%，相當於血紅素 12 g/dl)，較美國 FDA 2011 年 6 月所建議的目標為高，也接近 Normal Hematocrit 試驗與 TREAT 試驗之高血比容組別。不過健保給付的紅血球生成素用量遠低於上述西方試驗的用量。Normal Hematocrit Study 與 CHOIR Study 中所使用的 Epo α 週劑量達 6276U – 27000 單位；而國內健保給付每週最高用量為 5000 單位。TREAT 試驗中 Aranesp 組使用之月劑量為 176ug，而國內 Aranesp 每個月使用的最大劑量為 100 ug。依據 USRDS 2012 Annual Data Report，2010 年美國初次透析(incident dialysis)患者在開始透析後第 6 個月，每週平均的紅血球生成素劑量為 18,734 單位，相當於國內患者的四倍劑量。

國內腹膜透析患者的血比容變化，在 95 年 11 月 1 日給付標準放寬前，約在 28-29%左右；給付標準放寬後，約在 30%左右，參見表二-2 與圖二-1。即便在給付標準放寬後，血比容亦未達到 33-36%的目標範圍。

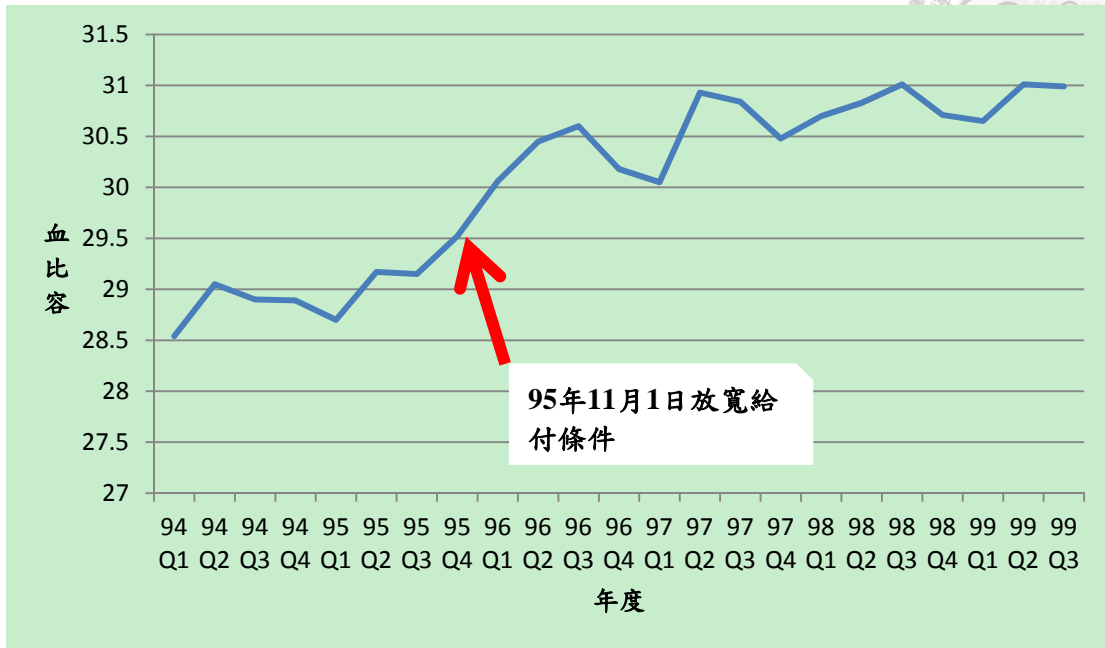
表格二-2、國內腹膜透析患者(prevalent case)於 94 年至 99 年之血比容值

時間	血比容	時間	血比容
94 年 Q1	28.54	96 年 Q1	30.06
Q2	29.05	Q2	30.45
Q3	28.90	Q3	30.60
Q4	28.89	Q4	30.18
95 年 Q1	28.70	97 年 Q1	30.05
Q2	29.17	Q2	30.93
Q3	29.15	Q3	30.84
Q4	29.52	Q4	30.48
		98 年 Q1	30.70
		Q2	30.83
		Q3	31.01
		Q4	30.71
		99 年 Q1	30.65
		Q2	31.01
		Q3	30.99

資料來源：96 年第四季門診透析總額品質報告，指標 5.10 (94Q1 96Q4)；

99 年第三季門診透析總額品質報告，指標 5.12 (97Q1 to 99Q3)

圖表二-1、國內腹膜透析患者(prevalent case)於 94 年至 99 年之血比容變化趨勢



第三章 研究方法



本章就研究方法加以說明，共分四小節。第一節為研究設計與樣本；第二節提出本研究假說；第三節列出研究變項之操作型定義；第四節為本研究所使用之統計方法。

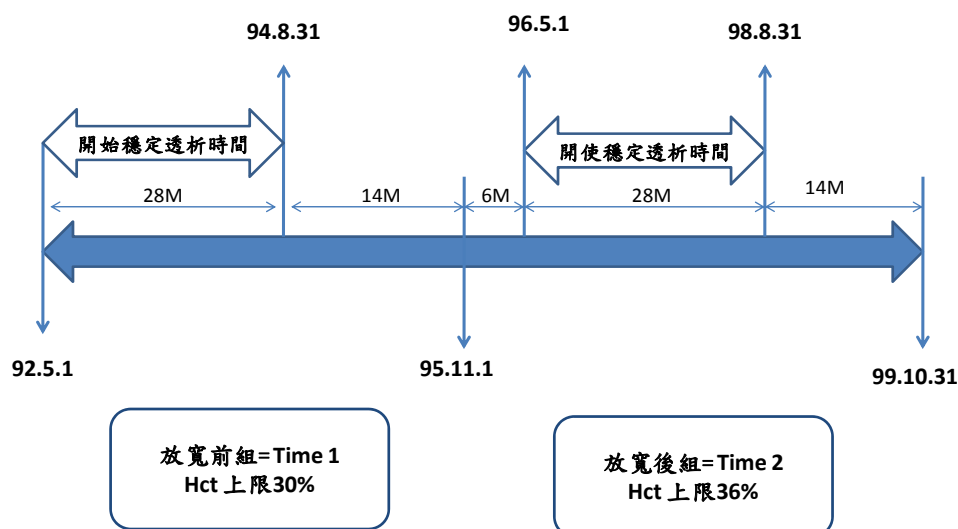
第一節 研究設計與研究樣本

一、 研究設計

本研究為利用次級資料分析，比較健保紅血球生成素給付條件放寬前後對於腹膜透析患者心血管事件之影響。選定腹膜透析患者，乃因腹膜透析患者紅血球生成素的使用方會受健保給付影響；血液透析患者的紅血球生成素內含於包裹給付當中，健保上並無使用劑量與血比容範圍的限制。紅血球生成素放寬的健保給付規範是於95年9月22日公告，95年11月1日施行，故以95年11月1日為切點，往前追溯42個月，此段時間屬於「放寬前組」，以Time 1稱之。雖然給付規範由95年11月1日起實施，但開始實施到成效出現會有時間上的落差，假定此落差為6個月，故自96年5月1日開始往後42個月之時間屬於「放寬後組」，以Time 2稱之。於Time 1和Time 2中篩選出新發生的腹膜透析患者(incident peritoneal dialysis patients)，為使每個患者有足夠的追蹤時間(至少14個月)，故限定開始穩定腹膜透析時間在Time 1須落在92年5月1日至94年8月31日，在Time 2須落在96年5月1日至98年8月31日，參見圖三-1。



圖表三-1、研究設計



二、 研究樣本

本研究末期腎臟病患者資料來源包括國家衛生研究院「全民健康保險學術研究資料庫」2003年至2010年之門診處方及治療明細檔(CD)、門診處方醫令明細檔(OO)、住院醫療費用清單明細檔(DD)、住院醫療費用醫令清單明細檔(DO)與承保資料檔(ID)。透過上述2003年至2010年申報透析案件中，篩選連續四個月有申報透析治療的病患為樣本，選樣步驟如下：

1. 自門診處方醫令明細檔(OO)及住院醫療費用醫令清單明細檔(DO)中，篩選具有血液透析醫令代碼(58001C、58019C、58020C、58021C、58022C、58023C、58024C、58025C、58027C、58029C、58030B)或腹膜透析醫令代碼(58002C、58009B、58010A、58010B、58011A、58011AB、58017B、58017C、58011B、58011C、58012A、58012B、58028C、58026C、58017A)



之資料。

2. 將上述所得資料串連門診處方及治療明細檔(CD)及住院醫療費用清單明細檔(DD)(OO 檔串聯 CD 檔、DO 檔串連 DD 檔)，以得到歸人資料。
3. 須連續四個月有透析申報資料(不論是血液透析或腹膜透析)，方認定為初次透析患者；初次透析患者中，第四個月有申報腹膜透析醫令代碼者，認定為初次腹膜透析患者，以第四個月做為開始穩定透析月份。開始穩定透析月份，在 Time 1 須介於 92 年 5 月 1 日至 94 年 8 月 31 日；在 Time 2 須介於 96 年 5 月 1 日至 98 年 8 月 31 日。臨床上腹膜透析患者初次透析時，不一定一開始即採用腹膜透析，可能先接受血液透析，之後方轉換為腹膜透析。故本研究採用兩種方式定義初次腹膜透析族群：寬鬆法與嚴謹法。
 - 寬鬆法：開始透析的第四個月必須為腹膜透析，第一至三個月可以是血液透析。
 - 嚴謹法：除開始透析的第四個月需為腹膜透析外，必須有連續三個月為腹膜透析，此連續三個月的腹膜透析月份中，須包含第四個月；故患者可以是第二、三、四個月採腹膜透析，或是第三、四、五個月採腹膜透析，或是第四、五、六個月採腹膜透析。
4. 由於小於 20 歲之族群病因與表現和 20 歲以上族群有差異，故扣除小於 20 歲之族群。
5. 經上述步驟篩選出寬鬆法 Time 1 有 1759 人，Time 2 有 2981 人；嚴謹法 Time 1 有 1733 人，Time 2 有 2940 人。



第二節 研究假說

本研究為比較健保紅血球生成素給付條件放寬前後對於腹膜透析患者心血管事件之影響，假說如下：

H0：健保紅血球生成素給付條件放寬後，對於初次腹膜透析患者心血管事件風險無影響。

H1：健保紅血球生成素給付條件放寬後，會降低初次腹膜透析患者心血管事件風險。

第三節 研究變項

主要研究變項為「心血管事件綜合指標(CV composite endpoint)」，此綜合指標包括心肌梗塞、因心臟衰竭住院、中風與死亡，Time 1 與 Time 2 初次腹膜透析的患者，每位均只記錄第一筆心血管事件綜合指標(time to first event of CV composite endpoint)。次要研究變項為個別心血管事件(time to each CV composite endpoint)，共有四項，為「心肌梗塞」、「因心臟衰竭住院」、「中風」、「死亡」；若受試者發生中風後死亡，則在「中風」此變項會計算一次，在「死亡」此變項會再計算一次。

「心肌梗塞」的判定為住院醫療費用清單明細檔中有申報 410 代碼者。「因心臟衰竭住院」的判定為住院醫療費用清單明細檔中有申報 428、40201、40211、40291、40401、40403、40411、40413、40491 與 40493 代碼者。「中風」的判定為住院醫療費用清單明細檔中有申報 433、434、436、4370 與 4371 者。死亡判定

則以住院醫療費用清單明細檔中轉歸代碼(TRAN_CODE)欄為「4(死亡)者」。



每個月紅血球生成素劑量之計算方式如下：

1. 確認 Eprex、Recormon、Aranesp 每種不同劑量單位之 DRUG_NO。
2. 於門診處方醫令明細檔(OO)中，選取有申報腹膜透析醫令代碼之月份。
於該月份中，將 Eprex、Recormon、Aranesp 每種不同劑量單位之 DRUG_NO 與 TOTAL_QTY 相乘，可得該月份紅血球生成素總量。
3. 由於健保給付規範中，Eprex、Recormon 每個月上限為 20000U，Aranesp 為 100mcg；故在計算每個月紅血球生成素總量時，將 Aranesp 100mcg 換算為 Eprex 20000U，以便比較。Eprex 與 Recormon 則視為相同產品。
4. 由於 TOTAL_QTY 會有申報錯誤的情形，考量紅血球生成素健保給付規範每個月 Eprex/Recormon 上限為 20000U，且臨床上若需開立紅血球生成素，則每個月最少 1000U；故若紅血球生成素每種不同劑量單位之 DRUG_NO 與 TOTAL_QTY 相乘後，小於 1000U/月，則以 1000U 計，若大於 20000U/月，則以 20000U 計。
5. 計算 Time 1 與 Time 2 中，患者從開始透析的第四個月至發生「心血管事件綜合指標」的月份，平均每個月使用的紅血球生成素劑量。

第四節 統計分析方法

Time 1 中初次腹膜透析患者，自開始穩定透析月份追蹤，最多至 95 年 11 月 1 日(健保給付放寬日期)，若於 95 年 11 月 1 日前轉換為血液透析(定義為連續兩個月僅申報血液透析代碼)，則僅追蹤至轉換為血液透析時(即連續兩個月僅申報血液透析代碼之第二個月份)；若患者轉換為血液透析後，再轉回腹膜透析，且有連續



三個月以上之腹膜透析，則仍認定為腹膜透析患者。心血管事件必須發生在 95 年 11 月 1 日前，且未轉換成血液透析時方納入分析。

Time 2 中初次腹膜透析患者，自開始穩定透析月份追蹤，最多至 99 年 10 月 31 日，若於 99 年 10 月 31 日前轉換為血液透析(定義為連續兩個月僅申報血液透析代碼)，則僅追蹤至轉換為血液透析時(即連續兩個月僅申報血液透析代碼之第二個月份)；若患者轉換為血液透析後，再轉回腹膜透析，且有連續三個月以上之腹膜透析，則仍認定為腹膜透析患者。心血管事件必須發生在 99 年 10 月 31 日前，且未轉換成血液透析時方納入分析。

針對主要研究變項「心血管事件綜合指標」，以 Kaplan-Meier 方式估計 Time1 與 Time 2 之 time to first CV composite endpoint 的 survival curve。並採用 Cox proportional hazards model，經校正年齡、性別、Charlson index、糖尿病、高血壓、冠狀動脈繞道手術病史、心衰竭病史等變項後，分析 Time 1 與 Time 2 time to first CV composite endpoint 之差異。

對於次要研究變項「心肌梗塞」、「因心臟衰竭住院」、「中風」、「死亡」，以 Kaplan-Meier 方式估計 Time1 與 Time 2 之 time to each CV composite endpoint 的 survival curve。並採用 Cox proportional hazards model，經校正年齡、性別、Charlson index、糖尿病、高血壓、冠狀動脈繞道手術病史、心衰竭病史等變項後，分析 Time 1 與 Time 2 time to each CV composite endpoint 之差異。



第四章 研究結果

本章可分為三節，第一節描述樣本基本特質；第二節為心血管綜合指標與個別心血管事件之風險比；第三節為心血管綜合指標與個別心血管事件之 Kaplan-Meier 分析；第四節為糖尿病與非糖尿病次群體之比較。

第一節 樣本基本特質之描述性統計

以寬鬆法所得 Time 1 初次腹膜透析有 1759 位，Time 2 有 2981 位。Time 1 與 Time 2 初次腹膜透析患者之基本特質列於表四-1。可觀察到 Time 2 之平均年齡較 Time 1 略高(55.26 vs 52.92)，Charlson index 平均值在 Time 2 亦略高(3.50 vs 3.25)，男性比例在 Time 2 略高(48.67% vs 43.21%)。具糖尿病、高血壓、冠狀動脈繞道手術、充血性心衰竭病史者，在 Time 2 比例均較 Time 1 為高；具心房顫動與心肌梗塞病史者，在 Time 1 與 Time 2 比例相似。

以嚴謹法所得 Time 1 初次腹膜透析有 1733 位，Time 2 有 2940 位。Time 1 與 Time 2 初次腹膜透析患者之基本特質列於表四-2，所觀察到的結果與寬鬆法一致。

紅血球生成素使用劑量部分，以寬鬆法所得之初次腹膜透析患者，每個月紅血球生成素劑量的中位數在 Time 1 為 10769U，Time 2 為 13105U，兩者差異達統計上顯著($p < 0.0001$ ，Wilcoxon Ranksum test)。每個月紅血球生成素劑量的平均值(標準差)在 Time 1 為 10165(5805)U，Time 2 為 12342(5111)U，兩者差異達統計上顯著($p < 0.0001$ ，t test)。

表格四-1、寬鬆法 Time 1 與 Time 2 初次腹膜透析患者基本特質之比較

	Time 1 92.5.1-95.11.1	Time 2 96.5.1-99.10.31
初次腹膜透析患者數目	1759	2981
年齡		
平均(SD)	52.92 (15.37)	55.26 (14.79)
20-39	328 (18.65%)	429 (14.39%)
40-49	393 (22.34%)	560 (18.79%)
50-59	431 (24.50%)	821 (27.54%)
60-69	320 (18.19%)	606 (20.33%)
≥70	287 (16.32%)	565 (18.95%)
Charlson Index		
平均(SD)	3.25 (1.58)	3.50 (1.65)
≤2	816 (46.39%)	1197 (40.15%)
3	383 (21.77%)	573 (19.22%)
4	158 (8.98%)	330 (11.07%)
5	228 (12.96%)	482 (16.17%)
≥6	174 (9.89%)	399 (13.38%)
性別		
女性	994 (56.51%)	1530 (51.33%)
男性	760 (43.21%)	1451 (48.67%)
	*有 5 人性別不明	
糖尿病	560 (31.84%)	1248 (41.87%)
高血壓	1301 (73.96%)	2466 (82.72%)
心房顫動	19 (1.08%)	33 (1.11%)
冠狀動脈繞道手術	134 (7.62%)	346 (11.61%)
心肌梗塞	20 (1.14%)	52 (1.74%)
充血性心衰竭	154 (8.75%)	322 (10.80%)

表格四-2、嚴謹法 Time 1 與 Time 2 初次腹膜透析患者基本特質之比較

	Time 1 92.5.1-95.11.1	Time 2 96.5.1-99.10.31
初次腹膜透析患者數目	1733	2940
年齡		
平均(SD)	52.93 (15.37)	55.32 (14.76)
20-39	323 (18.64%)	418 (14.22%)
40-49	389 (22.45%)	552 (18.78%)
50-59	423 (24.41%)	811(27.59%)
60-69	315 (18.18%)	602 (20.48%)
≥70	283 (16.33%)	557 (18.95%)
Charlson Index		
平均(SD)	3.24 (1.57)	3.50 (1.65)
≤2	806 (46.51%)	1184 (40.27%)
3	379 (21.87%)	566 (19.25%)
4	157 (9.06%)	324 (11.02%)
5	220 (12.69%)	475 (16.16%)
≥6	171 (9.87%)	391 (13.30%)
性別		
女性	980 (56.55%)	1515 (51.53%)
男性	749 (43.22%)	1425 (48.47%)
	*有 4 人性別不明	
糖尿病	549 (31.68%)	1229 (41.80%)
高血壓	1283 (74.03%)	2428 (82.59%)
心房顫動	19(1.10%)	32 (1.09%)
冠狀動脈繞道手術	132 (7.62%)	338 (11.50%)
心肌梗塞	20 (1.15%)	49 (1.67%)
充血性心衰竭	151 (8.71%)	315 (10.71%)



第二節 對心血管事件綜合指標與個別心血管事件之風險比

以寬鬆法所得之 Time 1 與 Time 2 初次腹膜透析患者，發生心血管事件綜合指標，Time 2 相對於 Time 1 之 hazard ratio 為 0.823，95% 信賴區間為 0.711, 0.954，達統計上顯著降低(p=0.0096)。就個別心血管事件，包括「心肌梗塞」、「中風」、「因心衰竭住院」、「死亡」，則 Time 2 相對於 Time 1 之 hazard ratio 均小於 1，唯未達統計上顯著(表四-3)。以嚴謹法所得之結果與寬鬆法相同(表四-4)。

表格四-3、寬鬆法：心血管事件綜合指標與個別心血管事件，Time 2 相對於 Time 1 之風險比

	Time 1	Time 2	HR*
	92.5.1-95.11.1	96.5.1-99.10.31	95% CI
	N=1759	N=2981	P value
心血管事件綜合指標	289	500	0.823
(包含心肌梗塞、中風、因	(16.43%)	(16.77%)	(0.711, 0.954)
心衰竭住院或死亡)			p=0.0096
個別心血管事件			
心肌梗塞	37	66	0.805
	(2.10%)	(2.21%)	(0.535, 1.210)
			p=0.2967
中風	58	89	0.726
	(3.30%)	(2.99%)	(0.519, 1.016)
			p=0.0618
因心衰竭住院	158	281	0.841
	(8.98%)	(9.43%)	(0.690, 1.026)
			p=0.0876
死亡	91	162	0.890
	(5.17%)	(5.43%)	(0.686, 1.155)
			p=0.3809

*經年齡、性別、Charlson index、糖尿病病史、高血壓病史、冠狀動脈繞道手術病

史、心衰竭病史校正



表格四-4、嚴謹法：心血管事件綜合指標與個別心血管事件，Time 2 相對於 Time1 之風險比

	Time 1 92.5.1-95.11.1 N=1733	Time 2 96.5.1-99.10.31 N=2940	HR* (95% CI) P value
心血管事件綜合指標 (包含心肌梗塞、中風、因 心衰竭住院或死亡)	286 (16.50%)	493 (16.77%)	0.820 (0.707, 0.950) p=0.0084
個別心血管事件			
心肌梗塞	37 (2.14%)	66 (2.24%)	0.805 (0.535, 1.211) p=0.2985
中風	57 (3.29%)	89 (3.03%)	0.738 (0.527, 1.034) p=0.0770
因心衰竭住院	156 (9.00%)	274 (9.32%)	0.828 (0.678, 1.012) p=0.0648
死亡	90 (5.19%)	161 (5.48%)	0.897 (0.691, 1.166) p=0.4179

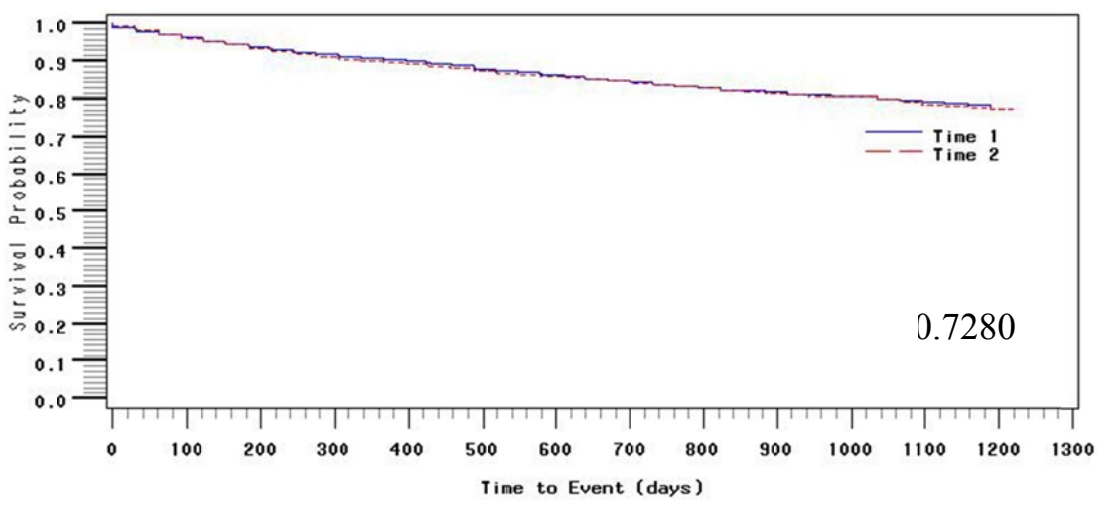
*經年齡、性別、Charlson index、糖尿病病史、高血壓病史、冠狀動脈繞道手術病
史、心衰竭病史校正



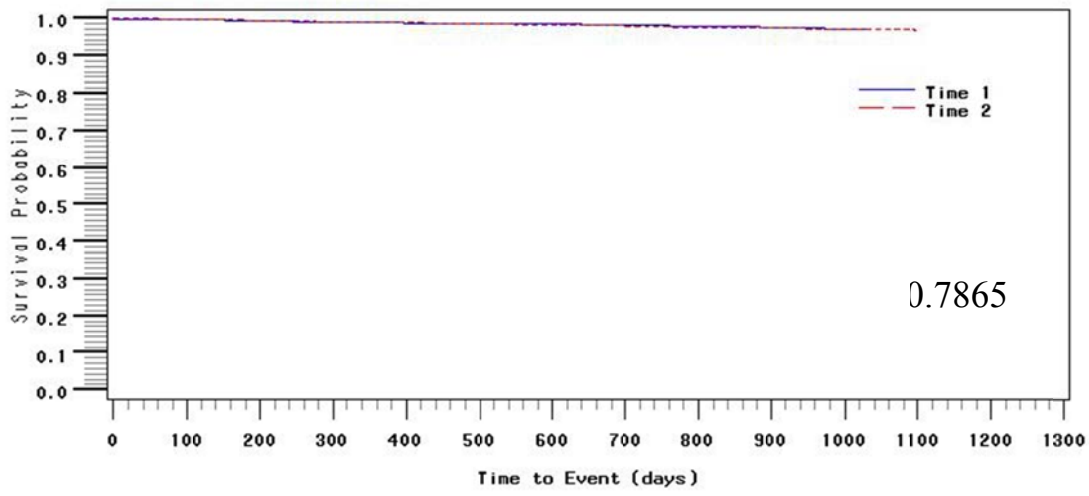
第三節 對心血管事件綜合指標與個別心血管事件之 KM 分析

以寬鬆法所得之 Time 1 與 Time 2 初次腹膜透析者，其發生心血管綜合指標之 Kaplan-Meier 分析如圖四-1，發生心肌梗塞、中風、因心衰竭住院、死亡等個別心血管事件指標之之 Kaplan-Meier 分析如圖四-2、四-3、四-4、四-5。可觀察到 Time 1 與 Time 2 無明顯差異。以嚴謹法所得之結果相同，請參見圖四-6。

圖表四-1、寬鬆法：心血管事件綜合指標之 Kaplan-Meier 分析

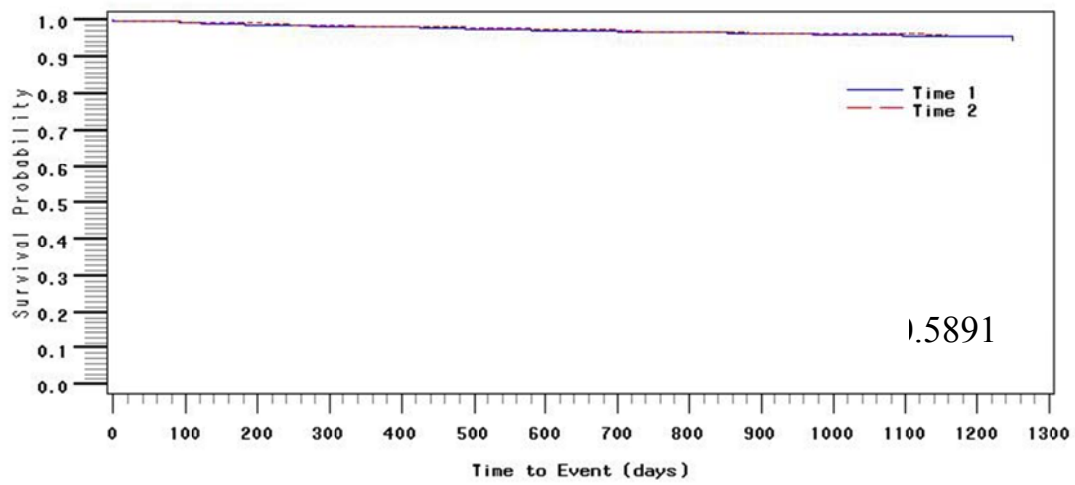


圖表四-2、寬鬆法：心肌梗塞之 Kaplan-Meier 分析

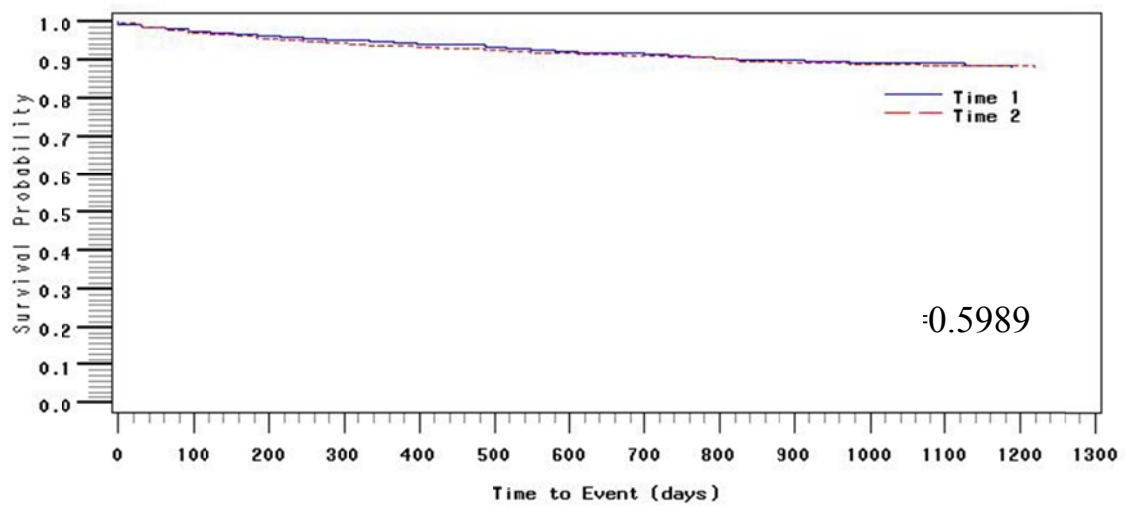


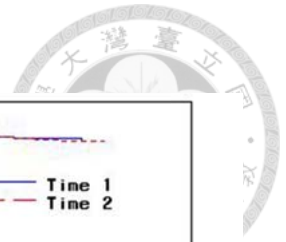


圖表四-3、寬鬆法：中風之 Kaplan-Meier 分析

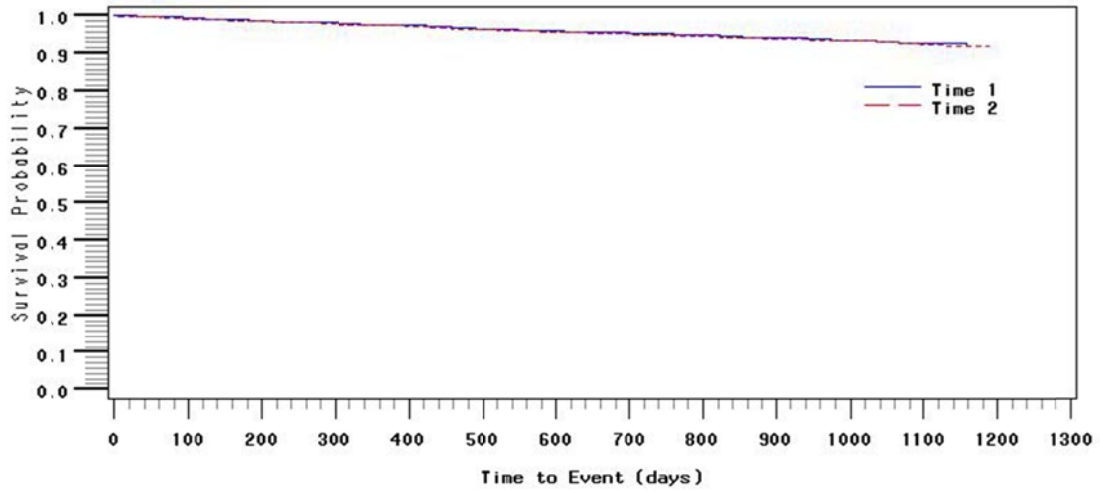


圖表四-4、寬鬆法：因心衰竭住院之 Kaplan-Meier 分析

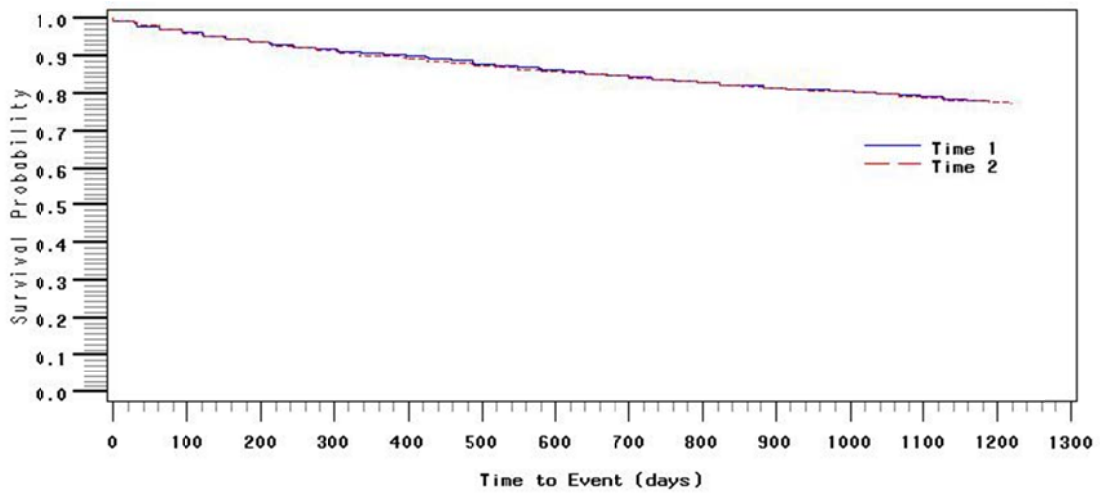




圖表四-5、寬鬆法：死亡之 Kaplan-Meier 分析



圖表四-6、嚴謹法：心血管事件綜合指標之 Kaplan-Meier 分析

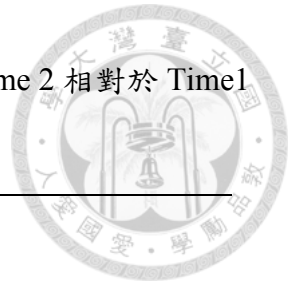




第四節 糖尿病與非糖尿病次群體之比較

以寬鬆法所得之 Time 1 與 Time 2 之初次腹膜透析患者中，對於心血管事件綜合指標與個別心血管事件指標，依照糖尿病有無執行次群體分析結果如表四-5。可觀察到糖尿病患者的心血管事件綜合指標與中風，在 Time 2 之風險均顯著低於 Time 1，心肌梗塞、因心衰竭住院與死亡之 hazard ratio 均小於 1，惟未達統計上顯著。無糖尿病族群則在心血管事件綜合指標或個別心血管事件，Time 2 與 Time 1 則無明顯差異。以嚴謹法所得結果與寬鬆法相同，參見表四-6。

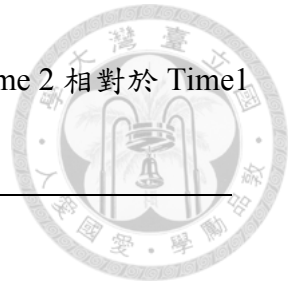
表格四-5、寬鬆法：心血管事件綜合指標與個別心血管事件，Time 2 相對於 Time1 之風險比，依糖尿病有無執行次族群分析



	有糖尿病		無糖尿病	
	HR* (95% CI)	p value	HR* (95% CI)	p value
心血管事件綜合指標 (包含心肌梗塞、中風、 因心衰竭住院或死亡)	0.737 (0.613, 0.886)	0.0011	0.957 (0.750, 1.220)	0.7221
個別心血管事件				
心肌梗塞	0.751 (0.470, 1.202)	0.2332	1.001 (0.438, 2.288)	0.9978
中風	0.591 (0.396, 0.883)	0.0102	1.102 (0.597, 2.037)	0.7559
因心衰竭住院	0.785 (0.614, 1.004)	0.0535	0.927 (0.663, 1.296)	0.6566
死亡	0.931 (0.663, 1.307)	0.6782	0.833 (0.553, 1.255)	0.3826

*經年齡、性別、Charlson index、高血壓病史、冠狀動脈繞道手術病史、心衰竭病史校正

表格四-6、嚴謹法：心血管事件綜合指標與個別心血管事件，Time 2 相對於 Time1 之風險比，依糖尿病有無執行次族群分析



	有糖尿病		無糖尿病	
	HR* (95% CI)	p value	HR* (95% CI)	p value
心血管事件綜合指標 (包含心肌梗塞、中風、 因心衰竭住院或死亡)	0.738 (0.613, 0.889)	0.0013	0.943 (0.739, 1.203)	0.6356
個別心血管事件				
心肌梗塞	0.750 (0.469, 1.199)	0.2288	1.001 (0.438, 2.289)	0.9974
中風	0.602 (0.402, 0.901)	0.0137	1.106 (0.599, 2.044)	0.7469
因心衰竭住院	0.784 (0.611, 1.004)	0.0542	0.897 (0.640, 1.257)	0.5266
死亡	0.940 (0.667, 1.324)	0.7226	0.842 (0.558, 1.269)	0.4103

*經年齡、性別、Charlson index、高血壓病史、冠狀動脈繞道手術病史、心衰竭病史校正



第五章 討論

本章共分為兩節，第一節就本研究結果進行討論；第二節則說明本研究之限制。

第一節 研究結果討論

研究結果顯示，紅血球生成素每個月的使用劑量，在 Time 2 較 Time 1 為高(中位數 Time 2 vs Time 1: 13,105U vs 10,769U, $p < 0.0001$)，此點可支持健保給付條件放寬後，血比容上升的現象(參見圖表二-1)。不論採用寬鬆法或是嚴謹法，在主要研究變項「心血管事件綜合指標」，Time 2 相較於 Time 1 之風險均顯著降低，可拒絕 H_0 ，即 Time 2 之心血管事件風險顯著低於 Time 1。就個別心血管事件之「心肌梗塞」、「因心臟衰竭住院」、「中風」、「死亡」；在 Time 2 相較於 Time 1 之 hazard ratio 均小於 1，惟未達統計上顯著。由於健保資料庫中缺乏血比容的資料，無從得知 Time 1 與 Time 2 患者之血比容值，若由門診透析總額品質報告推估(96 年第四季門診透析總額品質報告，指標 5.10；99 年第三季門診透析總額品質報告，指標 5.12)，則 Time 1 血比容約為 28-29%，Time 2 約為 30-31%。由此推論，放寬後將血比容維持在 30-31%，較放寬前血比容維持在 28-29%，具有較低的心血管事件風險。

本研究長達七年(民國 92 年 5 月 1 日至 99 年 10 月 31 日)，當中與腹膜透析有關的重要健保給付政策尚包含 icodextrin 的開放，icodextrin 於 93 年 12 月 1 日開始給付(健保審字第 0930021060 號)。故於 Time 1 早期即開始有 icodextrin 的給付，

一直持續到 Time 2，推論因此而降低 Time 2 心血管風險的機會不大。



Normal Hematocrit Study (Besarb A, et al. 1998)、CHOIR Study (Singh AK, et al. 2006)與 TREAT Study (Pfeffer MA, et al. 2010)的結果顯示，高血比容會伴隨較多的心血管事件。可能的原因包括過高的 Epo 劑量 Epo hyporesponse。將 CHOIR Study 依照 Epo 使用劑量重新分析(Szczecz LA et al. 2008)：在四個月內高血比容組(Hct 39.3%)有 37.5%受試者無法達到血比容目標，然低血比容組(Hct 33.3%)僅有 4.7%無法達到血比容目標；且高血比容組有 35.1%受試者須使用每週 20,000U 以上之高劑量 Epoetin α ，然低血比容組僅有 9.6%須使用此高劑量 Epoetin α ；分析顯示，使用超過每週 20,000U 以上之高劑量 Epoetin α ，會增加 57%的心血管事件風險(HR 1.57, 95% CI 1.04-2.36, $p=0.03$)。紅血球生成素與血管中受體結合後，可能造成 endothelin-1 製造增加、vasoactive prostanoid 增加，紅血球生成素亦可活化 thrombogenic pathway (Himmelfarb J, Szczecz LA, 2009)，故過高紅血球生成素可能對心血管系統不利。過高的 Epo 劑量亦與 Epo hyporesponse 有關，因對紅血球生成素反應不佳，故須投與更高的紅血球生成素以達到血比容目標值。將 TREAT Study 依照對紅血球生成素的反應重新分析(Solomon SD, et al. 2010)：使用 darbepoetin α 一個月後，血紅素增加 $<2\%$ 定義為反應不佳(poor response)；此反應不佳的次族群，每個月使用的 darbepoetin α 劑量中位數為 232 ug，高於反應佳的次族群(167 ug)；反應不佳的次族群發生心血管綜合事件(HR 1.31, 95% CI 1.09-1.59)、死亡(HR 1.41, 95% CI 1.12-1.78)與中風(HR 1.26, 95%CI 0.78-2.02)的風險亦高於反應佳的次族群。上述資料顯示，要減少紅血球生成素所帶來的風險，須避免對反應不佳者使用過高劑量，然目前對於「紅血球生成素反應不佳」並無明確定義，故另一個方式是限制劑量投與上限。Kaufman JS (2011)建議透析患者不

要超過每週 27,000 單位，非透析患者不要超過每週 20,000 單位；Singh AK (2010) 則更保守，建議非透析患者每週 1,000 單位至 5,000 單位即可。



以上建議恰與國內健保給付相似，國內紅血球生成素有使用劑量的上限(每個月 20,000 單位 Eprex、Recormon 或 100mcg Aranesp)，且遠低於 Normal Hematocrit Study、CHOIR 與 TREAT Study 之用量，Time 2 的血比容推估約在 30-31%間，亦接近 Normal Hematocrit 與 TREAT Study 之低血比容組(參見表五-1)，或許因此可觀察到 Time 2 心血管事件較 Time 1 為低。

由歐美試驗結果可知，低血比容(30-33%)較高血比容(>37%)為安全；本研究結果顯示，血比容維持在 30-31%較 28-29%，具有較低心血管事件風險。由此推論，對於腹膜透析病患，或許 30-31%的血比容是較適當的範圍。然是否需調降健保紅血球生成素給付上限，則有待討論；給付上限維持在 36%，臨床上可有較大的彈性空間。對於紅血球生成素反應不佳者，在使用每個月最高劑量的紅血球生成素後，即便血比容僅在 30-31%，亦不需再增加劑量。而對於紅血球生成素反應佳者，少量紅血球生成素的使用下若可達 33-36%的血比容，亦無須硬性將血比容降至 33%以下。



表格五-1、本研究與大型試驗血比容與紅血球生成素劑量之比較

Normal	CHOIR	TREAT	本研究
Hematocrit Study (N = 1265)	(N = 1432)	(N = 4038)	(N=4740)
試驗進行時間			
1993 to 1996	2003 to 2006	2004 to 2009	2003-2010
試驗族群			
透析病患併有心 臟衰竭或冠狀動 脈心臟病， 血比容 30 ± 3%	尚未接受透析之 慢性腎臟病患者， 血紅素 < 11 g/dL	尚未接受透析且 患有糖尿病之慢 性腎臟病患者， 血紅素 ≤ 11 g/dL	初次腹膜透析患者
高低組別所達到的血比容中位數			Time 1 與 Time 2 血比容估計值*
37.8 vs 30.9	39.0 vs 34.2	37.5 vs 31.8	30-31 vs 28-29
高血比容組別使用的紅血球生成素劑量			Time 1 與 Time 2 紅血球生成素使用劑量
Epo α 平均劑量約 為每週 27,000 單 位	Epo α 平均劑量為 每週 11,215 單位	Darbepoetin α 每月劑量中位數 為 176ug	一個月的使用量不可超 過 20,000 單位 (如 Eprex、Recormon) 或 100mcg (如 Aranesp)
低血比容組別使用的紅血球生成素劑量			
Epo α 平均劑量約 為每週 9,600 單位	Epo α 平均劑量為 每週 6,276 單位	Darbepoetin α 每月劑量中位數 為 0 ug	

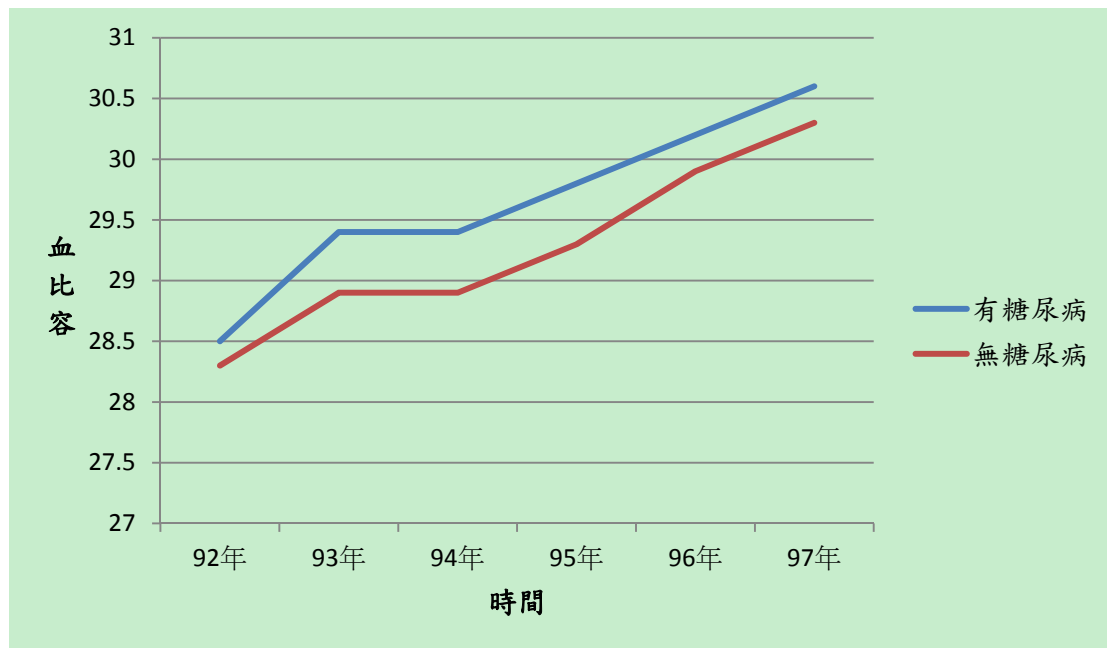
*以門診透析總額品質報告推估，然此包括所有腹膜透析患者，可能與初次腹膜透
析患者的血比容數字有差異

本研究針對糖尿病次族群分析顯示，Time 2 的心血管事件風險較 Time 1 為低；在非糖尿病次族群則無明顯差異。健保資料庫缺乏血比容資料，若依據透析服務支付政策之評估報告(楊五常，101 年 12 月)，可觀察到腹膜透析病患中，有無糖尿病者其血比容差異不大(表五-2、圖五-1)；故糖尿病患者心血管事件風險較低，並非因糖尿病患者的血比容維持在較適範圍所致。是否此紅血球生成素最高劑量的限制，對糖尿病患者更有利，則有待後續試驗加以驗證。

表格五-2、腹膜透析患者中，具糖尿病者與不具糖尿病者之血比容值

	有糖尿病	無糖尿病
Time 1	92 年: 28.5%	92 年: 28.3%
(92.5.1-95.11.1)	93 年: 29.4%	93 年: 28.9%
	94 年: 29.4%	94 年: 28.9%
	95 年: 29.8%	95 年: 29.3%
Time 2	96 年: 30.2%	96 年: 29.9%
(96.5.1-99.10.31)	97 年: 30.6%	97 年: 30.3%

圖表五-1、腹膜透析患者中，具糖尿病者與不具糖尿病者之血比容值





第二節 研究限制

1. 本研究來源為全民健保資料庫，屬於次級資料分析，無法排除醫院申報時編碼錯誤的可能性。
2. 紅血球生成素雖有健保給付條件的限制，然仍有部分患者自費使用紅血球生成素，本研究無法確認自費使用的用量與比例。
3. 本研究未分析輸血與鐵劑的使用，無法得知 Time 1 與 Time 2 輸血與鐵劑使用之差異，以及是否干擾血紅素/血比容。
4. 健保資料庫中缺乏血紅素、血比容、白蛋白、殘餘腎功能、血脂肪、ferritin、HbA1c、血壓等數值，無法確認 Time 1 與 Time 2 初次腹膜透析患者之血紅素/血比容，亦無法對病患基礎特徵做更詳細的分析。
5. 本研究未分析心血管用藥，無法得知 Time 1 與 Time 2 初次腹膜透析者使用 aspirin、ACEIs (angiotensin converting enzyme inhibitors)、ARB (angiotensin II receptor blocker)、 β 阻斷劑、降血脂藥物等的差異。
6. 本研究死亡的判斷為依照住院醫療費用清單明細檔中轉歸代碼(TRAN_CODE)欄位為 4(死亡)；此方式可能低估死亡比例，因患者可能病危自動出院後於家中死亡，或是猝死於家中而未有就醫紀錄。若可與衛生署死亡檔串連比對，應可得到更精確的比例。



參考文獻

中文部份

台灣血液透析診療指引。台灣腎臟醫學會編著，民國93年12月30日。

健保醫字第0900015412號，全民健康保險藥品給付規定修正規定，造血功能治療藥物-紅血球生成素，90年6月21日。

健保審字第0930006236號，全民健康保險藥品給付規定修正規定，4.1.造血功能治療藥物，93年4月15日。

健保審字第 0930021060 號，修正「全民健康保險藥品給付規定」：代謝及營養劑，民國 93 年 11 月 15 日。

健保藥字第0950070568號，全民健康保險藥品給付規定修正規定，4.1.造血功能治療藥物，95年9月22日。

楊五常，透析服務支付政策之評估，行政院衛生署101年度委託研究計畫研究成果期末報告，101年12月。

96年第四季門診透析總額品質報告，指標5.10 (94Q1 96Q4)；

http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=17&menu_id=1027&WD_ID=1035&webdata_id=818

99年第三季門診透析總額品質報告，指標5.12 (97Q1 to

99Q3)http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=17&menu_id=1027&WD_ID=1035&webdata_id=818

謝其政 (2011)。台灣末期腎臟病患血液透析與腹膜透析成本效果分析。國立台灣大學公共衛生學院健康政策與管理研究所博士論文。

蔡雅馨 (2011)。門診透析總額制度對末期腎臟病患醫療利用與處方藥品之影響。國立台灣大學公共衛生學院健康政策與管理研究所碩士論文。

張宏瑋 (2011)。台灣 2020 年末期腎臟病透析治療發生人數與盛行人數預測。國立台灣大學公共衛生學院健康政策與管理研究所碩士論文。



英文部份



AranespUS FDA label, 17 Dec 2007 version.

AranespUS FDA label, 24June 2011 version.

Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, et al.(1998). The effect of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *The New England Journal of Medicine*, 339:584-90.

Brenner & Rector's The Kidney. 2012

KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease:2007 Update of Hemoglobin Target. (2007). *American Journal of Kidney Disease*, 50(3):477-512.

Epogen US FDA label, 17 Dec 2007 version.

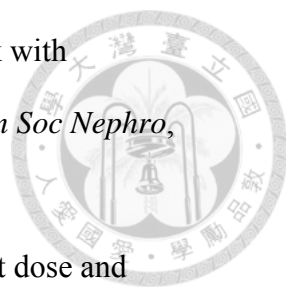
Epogen US FDA label, 24 June 2011 version.

Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al.(1989) Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med*, 111:992-1000.

European Medical Agency (EMA). Public Statement (2007)Epoetins and the risk of tumor growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease.Doc.Ref.

EMA/496188/2007

Evans RW, Rader B, Manninen DL (1990) Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA*, 263:825-830.

- 
- Fishbane S, Besarb A (2007) Mechanism of increased mortality risk with erythropoietn treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephro*, 2:1274-1282
- Kaufman JS (2011) Relationship of erythropoiesis-stimulating agent dose and reponsiveness and adverse outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*, 57(5):661-663
- Mircera US FDA label, 14 Nov 2007 version.
- Mircera EMA label, 19 June 2012 version.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. (2010). A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, 361:2019-32.
- Procrit US FDA label, 17 Dec 2007 version.
- Procrit US FDA label, 24 June 2011 version.
- Schrier RW.: Diseases of the Kidney and Urinary Tract. Lippincott Williams & Xilkins. 2001.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. (2006) Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease.*The New England Journal of Medicine*, 355:2085-98.
- Singh AK, Himmelfarb J, Szczech LA (2009) Resolved: Targeting a higher hemoglobin is associated with greater risk in patients with CKD anemia. *J Am Soc Nephrol*, 20:1436-1443
- Singh AK (2010) Dose TREAT give the boot to ESAs in the treatment of CKD anemia? *J Am Soc Nephrol*,1-13 21:
- Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. (2010) Erythropoietin Response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 363(12):1146-1155.

Szczech L, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, et al. (2008) Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin- α dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney International*, 74:791-798

Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, et al. (1990) Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anemia by erythropoietin. *Lancet*, 335:489-493 [Erratum, *Lancet* 1990; 335:614]

US Food and Drug Administration (FDA) Safety Announcement (2011) FDA Drug Safety Communication: Modified dosing recommendations to improve the safe use of Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) in chronic kidney disease. 24 June.

U.S. Renal Data System. (2012). USRDS 2012 annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States.

World Health Organization (2011) Hemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1