

國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所



碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy

College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

Voriconazole 療劑監測於侵入性黴菌感染之

成本效果分析

Cost-Effectiveness Analysis of Voriconazole

Therapeutic Drug Monitoring in the Treatment of

Invasive Fungal Infections

張鈺敏

Yu-Min Chang

指導老師：林淑文 講師

蕭斐元 助理教授

Advisor: Shu-Wen Lin, M.S., Pharm. D.

Fei-Yuan Hsiao, 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

Voriconazole 療劑監測於侵入性黴菌感染之
成本效果分析

Cost-Effectiveness Analysis of Voriconazole Therapeutic
Drug Monitoring in the Treatment of Invasive Fungal
Infections

本論文係張鈺敏君（學號 R00451006）在國立臺灣大學
臨床藥學研究所完成之碩士學位論文，於民國 102 年 7 月
31 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：

林泱文

（簽名）

（指導教授）

蕭斐元

（簽名）

（指導教授）

李啟誠

陳寧凱

沈麗娟

系主任、所長：

何益芳

（簽名）

致謝



終於到達論文的最後步驟：致謝，臨藥所碩班的生活也進入尾聲了。接下這個題目作為 voriconazole TDM 研究的末班車，一開始還真的有點不知如何起頭，感謝淑文老師，讓我可以快速的熟悉 voriconazole TDM 的概念，在遇到瓶頸或是問題的時候找老師討論總是可以發現新的想法，幫助我順利的解決問題。也感謝蕭斐元老師提供很多研究設計、統計跟藥物經濟學相關的建議和鼓勵，建立我對於研究價值的信心以及更了解成本分析的執行。感謝感染科孔祥琪醫師、黃于珊醫師、胡婉妍醫師、賴宗至醫師以及何信陳偉挺醫師花了很多時間幫忙評估病人的適應症與療效，也感謝陳宜君醫師、李啟誠醫師、沈麗娟老師提供了很多臨床意見，讓我的研究更加完整、更貼近臨床。感謝曾郁茹學姐、黃玉婷學姐、賀筠婷學姐的幫助，如果沒有學姐們留下的詳細資料，這本論文不可能完成，也感謝學姐們在忙碌的上班時間仍熱心回答我許多之前研究的問題和找出資料讓我參考。還要謝謝所有曾經幫助過 TDM 的研究助理、醫師、藥師和護理師和病友，讓這個研究順利完成。

感謝醫療事務室的鄭佳綺小姐和紀佩吟學姊不厭其煩的幫我抓取病人的花費資料，讓我順利完成成本分析的部分，也感謝施維宜學姐在百忙之中還抽空一步一步教我如何申請醫療花費。

不能忘記所有臨藥好戰友們的陪伴。感謝 506 夥伴弘穎在忙著趕論文的時候還幫我看每週 voriconazole TDM 的報告，平常一起跟azole類奮戰；感謝存真幫我解決很多 SAS 程式的問題，幫助我找出程式的邏輯問題，也感謝所有的好同學、翊吟和學長姐的陪伴，一起度過實習作論文的時光，平常一起吃飯、看影片、聊天、為彼此的研究加油打氣，在這些血淚歡笑中，兩年研究所生活一下就過去了。

也要感謝曉明人、大學時的好朋友們給我很多鼓勵跟加油，包容我因為忙碌而缺席的相聚。最後感謝親愛的家人，常常打電話來關心我的近況，不論如何都給予滿滿的支持讓我追夢，在最挫折時也相信我可以完成，真的謝謝你們！

中文摘要



背景：

Voriconazole 為新一代三唑類抗黴菌藥品，臨床上為治療侵入性黴菌感染的首選用藥。由於非線性的藥品動態學特性以及其他影響因子，造成個體間或個體內的血中濃度差異性大。研究皆顯示 voriconazole 血中濃度與臨床療效、藥品不良反應相關，且可改善臨床黴菌治療效果。在其他疾病的藥品療劑監測成本效果分析中，發現療劑監測可改善臨床治療效果等，但也可能造成臨床醫療花費負擔增加。目前尚無 voriconazole 療劑監測的成本效果分析，本研究於國立臺灣大學醫學院附設醫院回溯性收案使用 voriconazole 的病人並執行 voriconazole 療劑監測的成本效果分析。

研究目的：

以醫院觀點分析執行 voriconazole 療劑監測前後，對於黴菌感染的治療反應影響、藥品不良反應、醫療花費的影響並且執行成本效果分析，提供醫療決策者將來是否納入 voriconazole 療劑監測作為醫院常規檢測項目以及實行方式之參考依據。

研究方法：

本研究回溯性收案於 2010 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日在國立臺灣大學醫學院附設醫院新使用 voriconazole 治療侵入性黴菌感染並接受一次以上 voriconazole 療劑監測的病人作為療劑監測組 (Therapeutic drug monitoring, TDM group)。以 2008 年 1 月 1 日至 2008 年 12 月 31 日新使用 voriconazole 但未接受療劑監測者為對照組 (Historical control, HC group)。自病人第一天用藥開始，觀察 90 天內病人 voriconazole 及其他抗黴菌藥品處方型態、藥物不良反應及處理方式、醫療直接成本。並請感染科醫師評估適應症與治療反應。以研究觀察期結束時的病人黴菌治療反應作為主要研究終點，以 voriconazole 治療天數、因發生不



良反應導致病人停藥作為次要研究終點，並執行兩組之間的成本效果分析與敏感度分析。統計方法以卡方檢定、T 檢定、Wilcoxon signed rank test、log rank test 進行組間比較。

研究結果：

本研究 HC 組共有 69 位病人，TDM 組為 71 位病人。兩組病人的年齡、性別、潛在疾病類似，皆以血液疾病為主，TDM 組病人為 neutropenia 的比例與 HC 組相似 (45.1%與 40.6%)，研究期間發生 neutropenia 則 TDM 組比 HC 組多 22%。兩組病人接受骨髓移植的比例相近但 TDM 組接受周邊血液幹細胞移植比例較高 (4.4% 與 17%)。在慢性肝臟疾病方面，TDM 組有 B 型肝炎者比例也多於 HC 組。病人大多為因為確定或極有可能的肺部黴菌感染而開始用藥。

在持續使用 voriconazole 上，TDM 組的持續使用率較 HC 組高出 9.1 % 且具有統計意義 ($p=0.04$)，voriconazole 使用天數也顯著多於 HC 組。在黴菌感染治療反應方面，治療成功比例在 TDM 組與 HC 組分別為 45%與 58%，治療無進展或疾病惡化為 29.6%與 33.3 %，但都不具有統計顯著意義。在死亡率則以 TDM 組較高 (22.5%與 7.3%)。在藥物不良反應方面，TDM 與 HC 兩組分別發生 60 筆與 12 筆與 voriconazole 使用相關性較高的不良反應，其中有 8.3% (5/60)和 50% (6/12)的不良反應導致病人停藥，具有統計顯著意義。若是因為不良反應而停止用藥的病人，則兩組分別為 7% (5/71)與 13% (9/69)，但不具有統計上意義。

醫療成本部分，TDM 組總醫療花費中位數為 734,014 元，HC 組為 428,062 元，抗黴菌藥品中位數分別為 262,548 與 120,744 元，兩組醫療成本差別主要發生在觀察的第一個月。

執行 TDM 後，若欲增加病人首選之抗黴菌藥物治療長度一天，依額外總醫療成本、抗黴菌藥品成本計算的 ICER 值分別為 8,741 元和 4,052 元。當要減少 1% 病人因為藥物不良反應而導致停藥時，依額外總醫療成本與抗黴菌藥品成本

計算的 ICER 值分別為 50,992 元和 23,634 元。敏感度分析顯示 voriconazole 成本可能影響 ICER 值的改變。

結論：

Voriconazole 療劑監測可減少病人因發生藥物不良反應而導致停藥，並持續首選藥物的治療且增長病患接受藥物治療的長度，但需要額外的醫療成本支出。

關鍵字：

成本效果分析、voriconazole、療劑監測、侵入性黴菌感染

Abstract



Background :

Voriconazole, a second generation triazole, is the drug of choice in the treatment of invasive aspergillosis (IA). Therapeutic drug monitoring (TDM) of voriconazole has been recognized as an effective way to improve clinical outcomes but may increase economic burden in the healthcare system. Currently, the impact of TDM on the pharmacoeconomic aspect has not been studied.

Objective :

The objective of this study is to evaluate the cost-effectiveness of voriconazole TDM from the hospital perspective in a 2500-bed medical center in Taiwan.

Methods :

New voriconazole users who underwent TDM in 2010 were enrolled in the TDM group. The historical control (HC) group consisted of new users in 2008 when pharmacists-managed TDM service was not established. Treatment of IA and clinical outcomes were collected from medical records. Treatment response of invasive fungal infections on 90th day or at the end of follow-up period was the primary endpoint. Adverse drug reactions which resulted in discontinuation of voriconazole and treatment duration of voriconazole were secondary endpoints.

Direct medical costs included information from insurance reimbursement profiles,

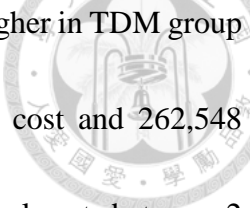
patient cash payment documents, and TDM costs. χ^2 test and Fisher's exact test were used for categorical variable analysis. T-test or Wilcoxon rank, wilcoxon signed rank test, log rank test were used for continuous variable analysis.



Results

The mean age, gender and underlying diseases were similar between 71 patients in the TDM group and 69 patients in the HC group. However, more patients in the TDM group had neutropenia and received peripheral blood stem cell transplantation. Most people used voriconazole for possible fungal infection in lungs.

Treatment success rate was 45% vs. 58% in the TDM group and HC group, respectively. The percentage of stable disease or progression were 29.6% and 33.3% in 2 groups without statistical significance. More people died with fungal infection in the TDM group (22.5 %) compared to HC group (7.3%) with statistical significance. On the aspect of the continuation rate of voriconazole, TDM group was 9.1% higher than HC group with statistical significance ($p=0.04$). Treatment duration of voriconazole was also 35 days longer in TDM group compared with HC group. There were 60 and 12 drug adverse reactions in TDM and HC group and caused 8.3% (5/60) and 50% (6/12) discontinuation of voriconazole, respectively ($p<0.001$).



The median of total medical cost and antifungal expenses were higher in TDM group compared with HC group, with NTD 734,014 v.s.428,062 in total cost and 262,548 v.s.120,744 in antifungal expense. The major difference of total medical costs between 2 groups occurred in the first observation month. The daily antifungal costs, however, were similar between two groups.

The incremental cost effectiveness ratios (ICERs) were NTD 8,741 (total medical cost) and NTD 4,052 (antifungal expense) per voriconazole treatment day gained. ICERs were NTD 50,992 (total medical cost) and NTD 23,634 (antifungal expense) per 1 % patients who were prevented from discontinuation of voriconazole treatment due to adverse drug reaction. Sensitivity test analysis showed that ICER was sensitive to variation of voriconazole expenses.

Conclusion :

Voriconazole TDM did not affect the treatment outcomes in this study. It may reduce the discontinuation rate of voriconazole due to adverse drug reaction with the tendency of increased medical cost.

Keywords : Cost-effectiveness, voriconazole, therapeutic drug monitoring (TDM), invasive aspergillosis.



目錄

| | |
|---|----|
| 致謝 | i |
| 中文摘要 | i |
| Abstract..... | iv |
| 圖表目錄 | ix |
| 表目錄 | ix |
| 圖目錄 | x |
| 縮寫表 | xi |
| 第一章 緒論 | 1 |
| 第二章 文獻探討 | 2 |
| 2.1 侵入性黴菌感染與治療 | 2 |
| 2.1.1 侵入性黴菌感染簡介 | 2 |
| 2.1.2 侵入性黴菌感染預後影響因子 | 3 |
| 2.1.3 Voriconazole 簡介 | 4 |
| 2.1.4 Voriconazole 療劑監測 (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) | 8 |
| 2.1.5 其他抗絲狀黴菌藥物簡介 | 11 |
| 2.2 侵入性黴菌感染與治療的經濟評估 | 12 |
| 2.2.1 侵入性黴菌感染的經濟評估 | 12 |
| 2.2.2 Voriconazole 使用的經濟評估 | 13 |
| 2.3 各種藥物療劑監測的經濟評估 | 13 |
| 第三章 研究目的 | 15 |
| 第四章 研究方法 | 16 |
| 4.1 研究架構 | 16 |
| 4.2 研究地點與對象 | 16 |
| 4.2.1 TDM 組與 Historical control 組 | 16 |
| 4.2.2 納入與排除條件 | 17 |
| 4.3 療劑監測執行方法 | 17 |
| 4.4 研究觀察起始與研究觀察期結束定義 | 17 |
| 4.4.1 侵入性黴菌感染臨床適應症與療效評估 | 18 |
| 4.5 臨床研究終點 (clinical endpoint) 定義 | 22 |
| 4.6 藥品不良反應評估 | 23 |
| 4.6.1 不良反應相關性 (probability) | 23 |
| 4.7 相關資料收集 | 24 |
| 4.8 經濟成本計算 | 24 |
| 4.8.1 資料來源 | 24 |
| 4.8.2 成本種類與計算 | 24 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.9 | 成本效果分析 | 25 |
| 4.10 | 敏感度分析 (Sensitivity test analysis) | 26 |
| 4.11 | 統計分析方法 | 26 |
| 第五章 | 研究結果 | 27 |
| 5.1 | 收案病人流程 | 27 |
| 5.1.1 | 病人基本資料 (Baseline characteristics) | 29 |
| 5.2 | 臨床結果 (Clinical endpoint) | 32 |
| 5.3 | 醫療花費 | 38 |
| 5.4 | 成本效果分析 (Cost-effectiveness analysis) | 42 |
| 5.5 | Sensitivity test analysis | 44 |
| 第六章 | 討論 | 47 |
| 6.1 | 相關討論 | 47 |
| 6.1.1 | 病人納入過程與族群特性 | 47 |
| 6.1.2 | 臨床效果 | 48 |
| 6.1.3 | 醫療成本 | 50 |
| 6.1.4 | 成本效果分析 | 51 |
| 6.2 | 研究限制 | 52 |
| 6.3 | 未來展望 | 54 |
| 第七章 | 結論 | 55 |
| 參考文獻 | | 56 |



圖表目錄

表目錄



| | |
|--|----|
| 表 2.1-1 侵入性麴菌感染國際治療指引 ^{1,8} | 3 |
| 表 2.1-2 Voriconazole 藥物動力學參數 | 4 |
| 表 2.1-3 Voriconazole 使用劑量 ¹⁶ | 6 |
| 表 2.1-4 Voriconazole 於臨床試驗中的藥物不良反應 ¹⁴ | 7 |
| 表 4.4-1 Criteria for proven invasive fungal infection ⁶ | 19 |
| 表 4.4-2 Criteria for probable and possible invasive fungal infections ⁶ | 20 |
| 表 4.4-3 Criteria for treatment response | 21 |
| 表 4.6-1 Naranjo scale ⁵¹ | 23 |
| 表 4.6-2 Classification of Naranjo scale | 24 |
| 表 4.8-1 療劑監測費用 | 25 |
| 表 5.2-1 Clinical response at end of follow up between 2 groups | 33 |
| 表 5.2-2 Clinical response at end of follow up between 2 groups without HSCT .. | 33 |
| 表 5.2-3 Incidence of hepatic and neurologic ADRs of voriconazole | 35 |
| 表 5.2-4 Discontinuation of voriconazole due to all ADRs between 2 groups | 35 |
| 表 5.2-5 Discontinuation of voriconazole due to probable and definite ADRs between 2 groups (in 72 ADRs) | 36 |
| 表 5.2-6 Discontinuation of voriconazole due to probable and definite ADRs between 2 groups (in 140 patients) | 36 |
| 表 5.2-7 Discontinuation of voriconazole due to probable and definite ADRs between 2 groups (in non-HBV carriers)..... | 37 |
| 表 5.2-8 Invasive fungal infection and voriconazole treatment duration | 37 |
| 表 5.3-1 Clinical medication cost analysis between 2 groups..... | 39 |
| 表 5.3-2 Clinical medication cost analysis between 2 groups living patients..... | 40 |



| | |
|--|----|
| 表 5.3-3 Clinical medication cost analysis between 2 groups without HSCT before included | 41 |
| 表 5.3-4 Monthly NHI cost analysis between 2 groups during first 3 month treatment | 42 |
| 表 5.4-1 Incremental cost effectiveness ratio analysis of IFI treatment duration between 2 groups | 43 |
| 表 5.4-2 Incremental cost effectiveness ratio analysis of voriconazole duration between 2 groups | 43 |
| 表 5.4-3 Incremental cost effectiveness ratio analysis of ADR | 44 |
| 表 5.5-1 Sensitivity test analysis of yearly discount rate | 45 |
| 表 5.5-2 Sensitivity test analysis of antifungal agents cost | 45 |
| 表 5.5-3 Sensitivity test analysis of voriconazole cost | 46 |
| 表 6.1-1 臺灣病房費用與本研究 ICER 值比較結果 | 51 |
| 表 6.2-1 Clinical response at end of follow up between 2 groups with 2 nd course treatment | 52 |
| 表 6.2-2 Clinical medication cost analysis between 2 groups with 2 nd course treatment | 53 |

圖目錄

| | |
|---|----|
| 圖 4.4-1 研究觀察起始定義 | 18 |
| 圖 5.1-1 兩組病患收案流程 | 28 |
| 圖 5.2-1 Voriconazole continuation rate between 2 groups | 28 |

縮寫表



| Abbreviation | Whole name |
|--------------|---|
| ABLC | Amphotericin B Lipid Complex |
| ADR | Adverse Drug Reaction |
| ALL | Acute Lymphoblastic Leukemia |
| AMB | Amphotericin B |
| AML | Acute Myeloblastic Leukemia |
| ANC | Absolute Neutrophil Count |
| ATS | American Thoracic Society |
| AUC | Area under the curve |
| CEA | Cost-Effectiveness Analysis |
| CKD | Chronic Kidney Disease |
| CML | Chronic Myeloid Leukemia |
| COPD | Chronic Occlusive Pulmonary Disease |
| D-AMB | Amphotericin B Deoxycholate |
| D/C | Discontinue |
| EORTC/MSG | the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses study Group |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-CSF | Granulocyte Colony-Stimulating Factor |
| HBV | Hepatitis B |
| HC | Historical Control |
| HCV | Hepatitis C |
| HSCT | Hematopoietic stem cell transplantation |
| ICER | Incremental Cost Effectiveness Ratio |
| IDSA | Infectious Disease Society of America |
| IFI | Invasive Fungal Infection |
| L-AMB | Liposomal AMB |
| LD | Loading Dose |
| MD | Maintenance Dose |
| MDS | Myelodysplastic Syndromes |
| MM | Multiple Myeloma |
| NHL | Non-Hodgkin's Lymphoma |

| | |
|-------|---|
| PBSCT | Peripheral blood stem cell transplantation |
| QALY | Quality-Adjusted Life Year |
| SBECD | Sulphobutylether β -cyclodextrin Sodium |
| TDM | Therapeutic Drug Monitoring |
| Tx | Treatment |
| UK | Unknown |
| Vori | Voriconazole |



第一章 緒論



Voriconazole 為新一代的三唑類 (triazole) 抗黴菌藥品，其抗菌效果較傳統的 fluconazole 更為廣效，其可藉由抑制 cytochrome P450-dependent 14-alpha-sterol demethylase 來影響真菌 ergosterol 合成，可對抗 *Candida* spp.、*Cryptococcus* spp.、*Aspergillus* spp.、*Scedosporium* spp.、*Fusarium* spp.等。目前為美國感染科協會 (IDSA) 建議治療 invasive Aspergillosis 的第一線用藥，並可做為 *Scedosporium* spp.、*Fusarium* spp 的 salvage therapy。¹

Voriconazole 常見副作用為肝指數上升、視覺障礙、視聽幻覺，皆有可能造成病人停藥。由於其藥品動態學為非線性，因此人體血中濃度與劑量增減非呈等比例關係，且受許多因素如藥物交互作用、食物、劑型、基因型等影響。在許多文獻中發現 voriconazole 血中濃度與臨床療效、副作用有相關性²，因此 IDSA 治療指引也建議病人可接受 voriconazole 療劑監測來避免副作用以及療效不佳。近期的隨機分派性臨床試驗也發現 voriconazole 療劑監測可減少病人因為副作用停藥與增加臨床療效。³

一旦發生侵入性黴菌感染，在臨床的醫療花費與支出都可能增加，也會增加病人的住院時間與死亡率。⁴在許多其他種類藥物療劑監測的成本效果分析中都發現，執行藥品療劑監測可以減少藥品副作用的發生、縮短住院時間，增加臨床療效，但也可能增加醫院或病人多餘的醫療成本支出。

目前尚無文獻評估 voriconazole 療劑監測於侵入性黴菌感染的成本效果分析，考量到侵入性黴菌感染的高支出、臨床影響與 voriconazole 於此疾病的治療地位，因此本研究將針對在臺大醫院執行的 voriconazole 療劑監測進行成本效果分析，以評估 voriconazole 療劑監測在臨床療效與醫療花費的影響。

第二章 文獻探討



2.1 侵入性黴菌感染與治療

2.1.1 侵入性黴菌感染簡介

侵入性黴菌感染 (invasive fungal infection) 依真菌種類可分為酵母菌 (yeast species)、絲狀黴菌 (mold species) 類別。通常發生在免疫力不全、白血球低下 (neutropenia) 的病人身上，如因癌症接受化學治療、骨髓移植、器官移植後長期使用免疫抑制劑、後天免疫缺乏症等情況，在血液腫瘤病人中又以急性骨髓性白血病 (acute myeloblastic leukemia, AML)、異體骨髓移植為高危險群；近年來則發現慢性阻塞性肺病 (COPD) 也為造成黴菌感染的一個危險因子。在這群病人中侵入性黴菌感染為主要的共病 (morbidity) 及死亡 (mortality) 原因之一。⁵ 在臺灣一個大型醫學中心研究發現，適應症為確定 (proven) 黴菌感染的病人，在第三個月的死亡率可達到 62.5%。

依照 2008 年 EORTC/MSG (the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses study Group) 的黴菌感染診斷分類又可再區分為確定 (proven)、極有可能 (probable)、可能 (possible)。⁶ 依照影像、培養及臨床情況等可將黴菌感染治療反應分為完全治癒 (complete response)、部分治癒 (partial response)、疾病無進展 (stable)、疾病惡化 (progression of diseases)、死亡 (death) 等五項。⁷

美國感染科協會 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 與胸腔醫學會 (American Thoracic Society, ATS) 分別在 2008 年的侵入性麴菌治療指引與 2011 肺部黴菌感染治療建議中，voriconazole 皆列為治療首選用藥，二線替代藥品與建議治療長度列於表 2.1-1。

表 2.1-1 侵入性麴菌感染國際治療指引^{1,8}

| | 2008 IDSA | | 2011 ATS | |
|----------------------------------|--|--|--|---|
| | Primary therapy | Alternative therapy | Primary therapy | Salvage therapy |
| Invasive pulmonary aspergillosis | Voriconazole | L-AMB ABLC Caspofungin Micafungin Posaconazole Itraconazole | IF voriconazole→ PO voriconazole or itraconazole OR L-AMB→ PO voriconazole or itraconazole | Caspofungin or Micafungin → PO voriconazole or itraconazole or posaconazole |
| Duration | Not well defined- pulmonary aspergillosis: minimum of 6–12 weeks | | Several months to more than a year; Individualized to clinical response | |

Note. AMB: Amphotericin B. L-AMB: liposomal AMB. ABLC: AMB lipid complex. IDSA: Infectious Diseases Society of America. ATS: American Thoracic Society.

IF: Infusion. PO: Oral use.

2.1.2 侵入性黴菌感染預後影響因子

因化療導致或疾病進展而導致 neutropenia 或 prolonged neutropenia 為影響病患預後的重要因素⁹，在 Nivoix et al. 回溯性分析 289 件侵入性麴菌感染病人存活率與影響因子，發現腫瘤疾病惡化、neutropenia、接受異體血液幹細胞移植、長期使用類固醇、擴散性黴菌感染、確定或極有可能黴菌感染皆為提高病人死亡率的影響因子。¹⁰ 而適當的醫療處置為影響預後的正面因子，包含提早治療開始時間、使用 lipid form amphotericin B 或 voriconazole、接受手術治療等。^{5,9}



2.1.3 Voriconazole 簡介

2.1.3.1 Voriconazole 藥理作用與藥效學

Voriconazole 為新一代廣效的三唑類 (triazole) 抗黴菌藥品，其抗黴菌機轉來自於抑制 cytochrome P450-dependent 14-alpha-sterol demethylase，此酵素為真菌合成 ergosterol、製造細胞膜過程具有重要地位，一旦被抑制將造成黴菌無法生成完整細胞膜而死亡。¹¹ Voriconazole 抗菌範圍較 fluconazole 更為廣效，包括所有 *Candida* spp.、*Aspergillus* spp.、*Fusarium* spp.、*Paecilomyces* spp.、*Scedosporium* spp.。¹¹ voriconazole 對於酵母菌為抑菌效果 (fungistatic)，對於絲狀黴菌如 *Aspergillus* spp. 則為殺菌效果 (fungicidal)，但對於 *Zygomycete* spp. 則沒有抑菌效果。^{12,13}

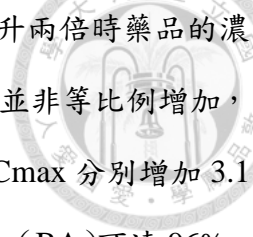
Voriconazole 為時間 (time-dependent killing) 依賴型抗黴菌藥品，其對於大多數的 *candida* spp.、*Aspergillus* spp. 的 MIC₉₀ 落在 0.015-2 mcg/mL 之間，但在 *Aspergillus niger*、*Scedosporium* spp.、*Fusarium* spp. 的 MIC₉₀ 則可能落在大於 2 mcg/mL，是對於 voriconazole 抗藥性較高的一群。^{12,13}

2.1.3.2 Voriconazole 藥物動力學

Voriconazole 藥物動力學參數整理於表 2.1-2。^{2,14}

表 2.1-2 Voriconazole 藥物動力學參數

| 藥物動力學參數 | 數值 |
|---------------------------------------|---|
| Bioavailability (BA) | 96 % |
| Plasma protein binding | 58 % |
| Volume of distribution | 4.6 kg/L |
| Time to peak concentration, PO | 2 hours |
| Time to steady state | 5-7 days |
| Half-life | 6-9 hours, ↑ with increasing dosage |
| Major metabolism /elimination pathway | Hepatic (CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4) / kidney (<2%) |



Voriconazole 具有非線性的藥物動力學特性，當口服劑量上升兩倍時藥品的濃度曲線下面積 (area under the curve, AUC) 和最高濃度 (Cmax) 並非等比例增加，而是分別增加 3.9 與 2.8 倍，而針劑劑量增加 1.7 倍時，AUC 及 Cmax 分別增加 3.1 倍與 2.4 倍。Voriconazole 口服劑型在健康受試者的生體可用率 (BA) 可達 96%，但受到飲食影響，當與高脂肪食物併服時 AUC 和 Cmax 會明顯下降 24%、34%，因此仿單建議口服使用需與食物隔開一小時以上。Voriconazole 給藥後須經過五到七天才能達到穩定血中濃度，若給予 loading dose 則可在給藥後一到兩天達到 steady state 濃度，但考慮到藥品非線性的藥物動力學特性，因此療劑監測一般建議於服藥後五到七天才執行。

Voriconazole 的 plasma protein binding 為 58%，且不受血中濃度影響；分布體積為 4.6 kg/L，且可穿透血腦屏障，因此可用於治療黴菌性腦膜炎。

在代謝途徑方面，其主要經由肝臟的 CYP 2C19 代謝，較少量經由 CYP 3A4 和 CYP2C9 代謝。由於 CYP2C19 具有基因多型性 (genetic polymorphism)，因此導致 voriconazole 藥物動力學的變異性增加。

Voriconazole 大於 80% 的代謝物與僅 2% 的原型藥品是由腎臟排除，平均半衰期約 6 小時，但會因血中濃度上升而延長。

2.1.3.3 臨床適應症與使用劑量

美國藥物食品管理局 (FDA) 目前核准 voriconazole 用於治療侵入性麴菌感染 (invasive aspergillosis)、非白血球低下之念珠菌菌血症 (non-neutropenic candidemia)、食道念珠菌感染、瀰漫性念珠菌感染 (disseminated candidiasis)、*Scedosporium* 與 *Paecilomyces* spp. 的嚴重感染。² 臺灣於 2003 年通過 voriconazole 藥物許可證申請，適應症與美國相同。¹⁵

Voriconazole 成人使用劑量整理於表 2.1-3。若使用注射劑型，則第一天 loading dose (LD) 為 6 mg/kg 兩劑，之後的 maintenance dose (MD) 為 3-4 mg/kg Q12H。



若使用口服劑型，則 40 kg 以上者 LD 為兩劑 400 mg，MD 則為 200 mg bid；小於 40 kg 者，LD 為兩劑 200 mg，MD 為 100 mg bid。

若為肝功能不全者，仿單建議肝硬化指數 (Child-Pugh score) 為 A 或 B 者 LD 不變，但 MD 需減半使用；嚴重肝硬化者 (Child-Pugh C 級)，目前尚無使用者研究資料，因此需小心使用並密切監測肝功能。在腎功能不全者，在 creatinine clearance (Clcr) ≥ 50 mL/min 者不需調整劑量，但 Clcr < 50 mL/min 者，注射劑型內含之賦形劑 sulphobutylether β -cyclodextrin sodium (SBECD) 可能累積於體內，因此建議改用口服劑型，若需使用注射劑型則需密切監測腎功能。^{14,16}

表 2.1-3 Voriconazole 使用劑量¹⁶

| Infections | IV | PO | |
|----------------------------------|----------------|--------------|------------|
| | | ≥ 40 kg | < 40 kg |
| All infections | 6 mg/kg Q12H | 400 mg bid | 200 mg bid |
| Loading dose (LD) | for 2 dose | for 2 dose | for 2 dose |
| Invasive aspergillosis MD | 4 mg/kg Q12H | 200 mg bid | 100 mg bid |
| non-neutropenic candidemia MD | 3-4 mg/kg Q12H | 200 mg bid | 100 mg bid |
| Esophageal candidiasis MD | NA | 200 mg bid | 100 mg bid |
| Scedosporiosis and fusariosis MD | 4 mg/kg Q12H | 200 mg bid | 100 mg bid |

Note. NA: not available, MD: maintenance dose

2.1.3.4 常見藥物不良反應與交互作用

Voriconazole 於臨床試驗中發生的藥物不良反應整理於表 2.1-4。

Voriconazole 常見的副作用為視覺障礙，發生率約 30%。臨床表現為視力模糊、辨色異常、出現亮點、畏光等，但較少造成停藥。^{12,17} 另外常見的神經性副作用為視聽幻覺，其發生率為 5-16.6%，且可能與視覺障礙一起發生。^{17,18}

皮膚過敏也為常見副作用之一，發生率約 5%，大多為輕微的皮膚皮疹，極少



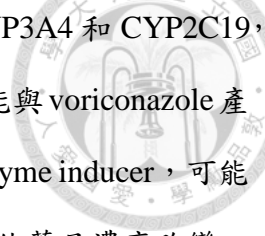
數會發生嚴重皮膚反應，一旦發生需停用 voriconazole。¹⁶

另一常見副作用為肝指數異常上升，又以 ALP、AST、ALT 上升為多，少數病人則會發生 bilirubin 上升的情形，嚴重者可能導致急性肝炎、嚴重黃疸、肝衰竭。臨床試驗中的肝指數異常的總發生率為 12.4%，且造成 4-8% 的病患停藥。肝指數異常大多可於停藥、降低劑量、改變劑型或持續使用一週內回復正常。^{12,16,17} 仿單建議使用前、使用後兩週，之後每二到四週進行肝功能監測。其他較少見副作用包含 QTc interval prolongation、低血鉀、低血糖、噁心嘔吐、腹瀉、頭痛等¹⁶，也需於病患用藥期間注意其發生。

表 2.1-4 Voriconazole 於臨床試驗中的藥物不良反應¹⁴

| Adverse effects | No. (%) | |
|--------------------------|-------------------------------|------------|
| Neurological effects | Abnormal vision | 310 (18.7) |
| | Photophobia | 37 (2.2) |
| | Chromatopsia | 20 (1.2) |
| | Hallucination | 39 (2.4) |
| | Headache | 49 (3.0) |
| Hepatic effects | Abnormal liver function tests | 45 (2.7) |
| | Alkaline Phosphatase (ALP) ↑ | 30 (1.8) |
| | AST ↑ | 31 (1.9) |
| | ALT ↑ | 29 (1.8) |
| | Cholestatic jaundice | 17 (1.0) |
| Dermatologic effects | Rash | 88 (5.3) |
| Gastrointestinal effects | Nausea | 89 (5.3) |
| | Vomiting | 72 (4.4) |
| Cardiovascular effects | Tachycardia | 39 (2.4) |
| Metabolic effects | Hypokalemia | 26 (1.6) |
| Others | Fever | 94 (5.7) |
| | Chills | 61 (3.7) |

Note. Total No. =1655.



Voriconazole 主要是由肝臟酵素代謝，也會抑制 CYP2C9、CYP3A4 和 CYP2C19，因此許多影響肝臟酵素代謝能力或是經由肝臟酵素的藥品都可能與 voriconazole 產生藥物交互作用，如 rifampin、carbamazepine、phenytoin 等 enzyme inducer，可能導致 voriconazole 血中濃度下降¹⁹；voriconazole 亦可能造成其他藥品濃度改變，如接受移植病患需長期使用的 cyclosporine、tacrolimus 是經 CYP 肝臟酵素代謝，與 voriconazole 併用時會導致藥品濃度上升而造成副作用發生率增加，臨床上需要降低此類藥品劑量並監測血中濃度。^{17,19}

2.1.4 Voriconazole 療劑監測 (Therapeutic Drug Monitoring, TDM)

Voriconazole 的藥品血中濃度於個體間或個體內的變異度大且不可預測，主要影響因子為非線性的藥物動力學特質、藥物交互作用、CYP2C19 基因多型性、個體吸收功能、接受骨髓移植後、肝功能異常等^{2,20,21}，因此進行療劑監測可協助病人調整使用劑量以達到臨床建議維持濃度並減少副作用。²⁰

目前有許多臨床研究 voriconazole TDM 時發現藥物血中濃度高低與臨床療效、副作用有相關，並提出建議的濃度範圍，整理於表 2.1-5。大多數研究為單一中心、觀察性研究，結果發現濃度過低者臨床上治療失敗率比例較高，而副作用方面則發現神經性副作用的發生與濃度過高有關，肝毒性與濃度的相關性結果各研究不一。目前尚無確立的建議濃度範圍，但大致上介於 1-6 mcg/mL 之間；而日本 2013 年 voriconazole TDM 治療指引則建議 trough level 需 $\geq 1-2$ mcg/mL 以確保臨床療效，當 level $> 4-5$ mcg/mL 時則需注意肝指數上升。

在 Park et al. 的隨機分派研究中，發現接受 TDM 並依照濃度結果調整劑量至建議濃度組，其因為副作用而停藥的比例小於傳統劑量治療組 (4% vs 17%; $p=0.02$)，且在排除非因黴菌感染死亡、因副作用而停藥的病人後，兩組的黴菌治療反應為接受 TDM 組別較佳 (treatment success rate 分別為 81% vs 59%; $p=0.04$)。顯示 TDM 可確保 voriconazole 的持續使用並確保臨床治療效果。



表 2.1-5 Literature review of voriconazole therapeutic drug monitoring

| Reference | Sample size/ hospital no. | Study design | Conc./ TDM with efficacy relationship | Conc. /TDM with toxicity relationship | Recommended conc. range |
|--|------------------------------|---------------------------------|---|---|----------------------------|
| Park et al. ³ (2012) | 110 (1) | RCT, assessor-blinded | ✧ Tx failure (60%) in Ct <1 ✧ Improved Tx response | Reduce drug D/C rate due to adverse events | 1-5.5 |
| Troke et al. ²² (2011) | 825 (NA) | 9 clinical trials | 3-4 : Max response rate (74%) | NA | 2-5 ^a |
| Dolton et al. ²³ (2012) | 201 (7) | Retrospective | Tx failure- < 1.7 : 26% ; ≥ 1.7: 7% | neurotoxic ADR- < 5 : 1.2 % ; ≥ 5 : 32% | 1.7-5 |
| Pascual et al. ²⁴ (2008) | 52 (1) | Prospective, observational | Tx failure- ≤ 1 : 46 % > 1 : 12% | neurotoxic ADR- ≤ 5.5 : 0% ; > 5.5 : 31% Cholestatic hepatopathy : NS | 1-5.5 |
| Ueda et al. ²⁵ (2009) | 34 (1) | Retrospective, observational | Tx success w/o refractory disease : > 2 | Hepatotoxicity occurrence- > 6 | 2-6 |
| Kim et al. ²⁶ (2011) | 25 (1) | Prospective, observational | NA | ADR occurrence- > 5.83 | NA-5.83 |
| Miyakis et al. ²⁷ (2010) | 25 (1) | Retrospective, observational | Predictor of Tx response : > 2.2 | P'ts with ADRs had higher level (2.38 v.s. 1.3) | 2.2-NA |
| Suzuki et al. ²⁸ (2013) | 39 (1) | Retrospective, observational | - | Hepatotoxicity Ct < 4 for 2 times : 16% Ct > 4 at 1st times : 25% Ct > 4 for 2 time : 83.3 % | 1-4 |

Note. Conc.: concentration (mcg/mL). RCT: randomized clinical trial. Ct: trough con. D/C: discontinue. Tx: treatment. NS: not significant.

P't: patient. ADR: adverse drug reaction

a. Trough/MIC level are used instead of Ct.





2.1.5 其他抗絲狀黴菌藥物簡介

除 voriconazole 外，其他可使用在侵入性絲狀黴菌感染的藥品包含 amphotericin B deoxycholate (D-AmB)、amphotericin B lipid formulation (L-AmB)、caspofungin、micafungin、anidulafungin、itraconazole、posaconazole 等。D-AmB 和 L-AmB 為 polyene 類，為廣效且對於絲狀黴菌為殺菌效果 (fungicidal) 的抗黴菌藥品，兩者皆僅具有注射劑型。D-AmB 臨床常見不良反應為劑量相關之腎毒性、輸注反應、電解質不平衡，研究顯示住院病患使用 D-AmB 發生腎毒性後，其死亡率與醫療花費也會增加。²⁹ Lipid formulation AmB 包含 colloidal dispersion (ABCD)、AMB lipid complex (ABLC) 和 liposomal formulation (L-AmB)，其腎毒性與其他副作用發生率相較於 D-AmB 為低，IDSA 黴菌治療指引將其列為侵入性黴菌感染的第二線用藥，美國胸腔醫學會則將其列為 voriconazole 外的治療首選藥物。^{1,8} 但國內健保僅給付於發生腎毒性或是腎功能不全的病人使用。³⁰

與 voriconazole 皆為 triazole 類的藥品為 itraconazole 與 posaconazole，前者有針劑、口服懸浮液與膠囊劑型，後者目前只有口服劑型。Itraconazole 與 voriconazole 的抗菌範圍相似，其膠囊劑型的口服吸收率低且受到食物與 pH 值影響，在健康成人的血中濃度變異性大。由於 itraconazole 是 CYP3A4 的受質也同時會抑制 CYP3A4，臨床上有許多重大的藥物交互作用。IDSA 治療指引也將其列為第二線替代藥品。¹ Posaconazole 同樣為廣效抗黴菌藥品，除 *Candida* spp. 和 *Aspergillus* spp. 等常見黴菌外，也可對抗 *Zygomycetes* spp.。其口服吸收率同樣也受食物與 pH 值影響，由於需要約 7-10 天才能達到穩定的血中濃度，因此限制其做為第一線治療用藥的選擇。IDSA 建議 posaconazole 做為治療 refractory invasive aspergillosis 的選擇之一。^{1,2}

Caspofungin、micafungin、anidulafungin 皆為 echinocandin 類藥品，由於此類藥品口服吸收率低 (< 10%)³¹，因此僅有注射劑型。對於酵母菌類為殺菌效果，對於絲狀黴菌類為僅為抑菌效果。相較於 triazole 類，echinocandin 類的藥物交互

作用較少，但仍可能影響 tacrolimus、cyclosporine 等藥物的血中濃度。此類藥品臨床上可治療對於其他種藥品治療反應不佳或是無法耐受的侵入性麴菌感染、經驗性黴菌感染等。^{1,31}



2.2 侵入性黴菌感染與治療的經濟評估

2.2.1 侵入性黴菌感染的經濟評估

侵入性黴菌感染不僅為病人的主要共病與死亡原因，也造成龐大的醫療經濟負擔。^{4,32,33} 在 2004 年美國侵入性黴菌感染的病人，其平均住院天數相較於沒有侵入性黴菌感染的病人增加了 8 天，醫療花費也上升約兩萬美金，在接受骨髓移植病人、癌症、candidiasis、zygomycosis、aspergillosis 的花費最高。2008 年荷蘭研究顯示，AML 病人若得到侵入性黴菌感染，依適應症的不同醫療花費也會產生差異，由以 proven fungal infection 者花費較高。另一研究美國 2000 到 2006 年住院且診斷有侵入性麴菌感染的病人，則發現首次使用的 antifungal agent 若為注射劑型的 voriconazole 則整體醫療花費、住院天數皆較低，使用 lipid formulation AmB 或 caspofungin 則只有住院天數較短。

大多數黴菌感染研究都顯示住院費用為影響整體醫療花費的主要因素^{4,33}，抗黴菌藥品花費比例約 10%，但隨著新一代抗黴菌藥品上市，抗黴菌藥品花費占整體醫療花費的比例也逐漸增加，在一間澳洲醫學中心 2004-2007 年的回溯性研究中，住院費用占整體醫療成本 27%，藥品花費則占 64%，其中 27% 為抗黴菌藥品花費。³⁴ 另一在土耳其醫學中心的研究也顯示在 93 位血液腫瘤病人治療黴菌感染的主要花費為抗黴菌藥品，高達 95.8% (total antifungal therapy \$4,272,845/total cost 4,461,824)。³⁵



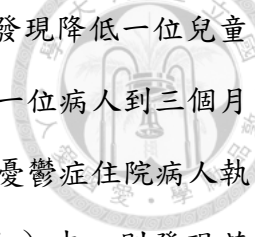
2.2.2 Voriconazole 使用的經濟評估

Voriconazole 與其他治療侵入黴菌感染的經濟評估，比較對象大多為 D-AmB，主要觀點從醫院、醫療給付對象出發，利用藥物經濟學模型進行成本效果分析 (cost effectiveness analysis, CEA)。³⁶⁻⁴⁴ Rotstein et al. 利用加拿大當地醫療成本資料與 voriconazole 臨床試驗結果進行 CEA 發現，一開始使用 voriconazole 相較於 D-AmB，每位病人可節省 CAN\$4176 元，而 D-AmB 組額外花費多來自於其他的抗黴菌藥品花費，如 Lipid form AmB 或 itraconazole。Greene et al. 同樣利用臨床試驗評估美國地區使用 voriconazole 或 D-AmB 的病人，發現電腦斷層有暈輪現象 (halo sign) 者使用 voriconazole 可節省美金 8605 元，但若無 halo sign 者 ICER 值為 2195 元。Jensen et al. 於德國地區進行 CEA 則發現欲增加一位治療成功者的門住院 ICER 值為 25195 歐元，住院 ICER 值為 12084 歐元，多增加一週存活期的門住院 ICER 值為 62 歐元，住院 ICER 值為 7 歐元。

Ament et al. 利用臨床試驗、文獻與專家意見研究荷蘭地區骨髓移植病患使用 L-AmB 或 voriconazole 接續或合併使用其他抗黴菌藥品治療 proven 與 probable 黴菌感染的成本效果分析，發現 voriconazole 接續 caspofungin 為最合乎成本效果的治療策略，平均每位病人治療花費為 6631 歐元。

2.3 各種藥物療劑監測的經濟評估

目前尚無 voriconazole 療劑監測的成本效果分析研究，但在腎臟移植病人使用 mycophenolate mofetil、兒童抗癲癇藥品、citalopram 於住院憂鬱症病人或抗生素等藥品療劑監測的成本效果分析，皆顯示療劑監測可以改善臨床治療反應、減少藥品副作用或住院天數，但也可能增加醫院或健康保險醫療成本支出⁴⁵⁻⁵⁰，Rousseau et al. 在腎臟移植病人執行 mycophenolate mofetil 療劑監測或固定劑量的前瞻性隨機分配臨床試驗中，避免一次治療失敗需額外支出 3757 歐元，住院與藥品各占總醫療成本 50% 和 25%，療劑監測費用僅占醫療成本約 1%。Salih et al. 在回溯性分析



單一醫學中心在新診斷癲癇的兒童執行抗癲癇藥品療劑監測，發現降低一位兒童癲癇發作頻率至 50% 需額外支出馬來西亞幣 2357 元，若欲增加一位病人到三個月癲癇無發作 ICER 值則為 29666 元。在德國多個醫學中心因嚴重憂鬱症住院病人執行 citalopram 療劑監測臨床試驗的事後分析 (post hoc analysis) 中，則發現若 citalopram 維持在建議濃度範圍則可降低病人平均住院天數 23 天，因此在這些醫學中心執行 citalopram 療劑監測合乎成本效果 (cost-effective)。

療劑監測可能在部分族群為 cost-effective，但在特定族群則需額外醫療花費，如 Darko et al. 回溯性分析並使用決策樹模型 (decision tree model) 分析加護病房、腫瘤病房使用 vancomycin 並接受藥師療劑監測服務的病人，在所有病人、加護病房、腫瘤病房中減少一次腎毒性 ICER 值分別為 \$25166、\$8363、\$5000，但若為併用腎毒性藥品的病人 vancomycin 療劑監測為 cost-saving 的臨床服務。⁵⁰ 在 Touw et al. 的分析也顯示，療劑監測成本效果評估不單純為執行療劑監測是否合乎成本效果，並且還需考慮該監測在何種臨床狀況情況運用下才最能達到最佳的成本效果。⁴⁸

第三章 研究目的



本研究的研究目的如下：

1. 以醫院觀點，觀察醫學中心執行 voriconazole 療劑監測前後對於治療侵入性黴菌感染的病人的臨床治療效果，如黴菌感染治療反應、持續首選藥品之治療、藥品副作用與醫療花費之影響。
2. 對於 voriconazole 療劑監測做成本效果分析，提供醫療決策者將來是否納入 voriconazole 療劑監測做為醫院常規檢測項以及其實行方式之參考依據。

第四章 研究方法



4.1 研究架構

本研究於國立臺灣大學教學醫院做回溯性之病歷分析，並進行成本效果分析。篩選出欲研究期間使用 voriconazole 之族群，依有無接受 voriconazole 療劑監測分為 TDM 與 historical control（以下簡稱 HC 組）。主要觀察分析為兩組族群之臨床治療結果與醫療成本的使用差異，並記錄相關影響因子。最終執行 voriconazole 療劑監測之成本效果分析。

4.2 研究地點與對象

本研究收入對象分別為 2008 年 1 月 1 日至 2008 年 12 月 31 日以及 2010 年 1 月 1 日到 2010 年 12 月 31 日期間於國立臺灣大學附設醫院（以下簡稱臺大醫院）門診、急診或住院時使用『徽飛』 voriconazole 做為侵入性黴菌感染治療的成年病人。

本研究通過臺大醫院研究倫理委員會之審查，通過案號 200906071R 與 200801019R。參加 voriconazole 療劑監測試驗（200801019R）的病人皆已簽署受試者同意書。

4.2.1 TDM 組與 Historical control 組

1. TDM 組：為 2010 年 1 月 1 日到 2010 年 12 月 31 日中參加 voriconazole 療劑監測臨床試驗，使用 voriconazole 做為侵入性黴菌感染治療，且在研究觀察期間內接受至少一次 voriconazole 療劑監測者。
2. Historical control (HC) 組：2008 年 1 月 1 日到 2008 年 12 月 31 日，於臺大醫院藥劑部資料庫中開方使用 voriconazole 做為治療侵入性黴菌感染者。



4.2.2 納入與排除條件

1. 納入條件：研究期間第一次使用注射或口服劑型的 voriconazole 做為治療侵入性黴菌感染療程的成年病人。
2. 排除條件：
 - 年齡小於 18 歲之病人
 - 研究年度前六個月有使用 voriconazole 者
 - 使用 voriconazole 做為經驗性治療者
 - 開方 voriconazole 但並未使用者或局部使用者
 - 使用 voriconazole 做為治療侵入性念珠菌感染者
 - TDM 組：研究觀察期間未曾接受 voriconazole TDM 者
 - HC 組：研究觀察期間被收案進入 voriconazole 療劑監測臨床試驗且接受至少一次 TDM 者

4.3 療劑監測執行方法

Voriconazole 療劑監測於 2009 年 3 月 1 日於臺大醫院開始執行，收案對象為正在使用 voriconazole 口服或注射劑型之病人，於用藥後五到七天抽血測量病人的血中波谷 (trough) 濃度，並將血中濃度結果告知醫師，依照濃度結果與病人臨床反應由醫師決定是否調整 voriconazole 劑量/劑型或更換其他藥物，若更改 voriconazole 劑量/劑型，則進一步評估是否需要追蹤濃度並且觀察病人臨床治療情形與藥品不良反應到結束用藥；若更換為其他抗黴菌藥物則中止觀察。

4.4 研究觀察起始與研究觀察期結束定義

將兩組病人 voriconazole 用藥的第一天視為研究觀察的起始日 (index date)，研究觀察期為 90 天。若病人死亡、自行離院、未回診、治療成功、治療失敗、發生藥物副作用而導致停用 voriconazole 且在 90 天內沒有再使用 voriconazole 者則提前停止觀察，並記錄當時臨床治療反應。

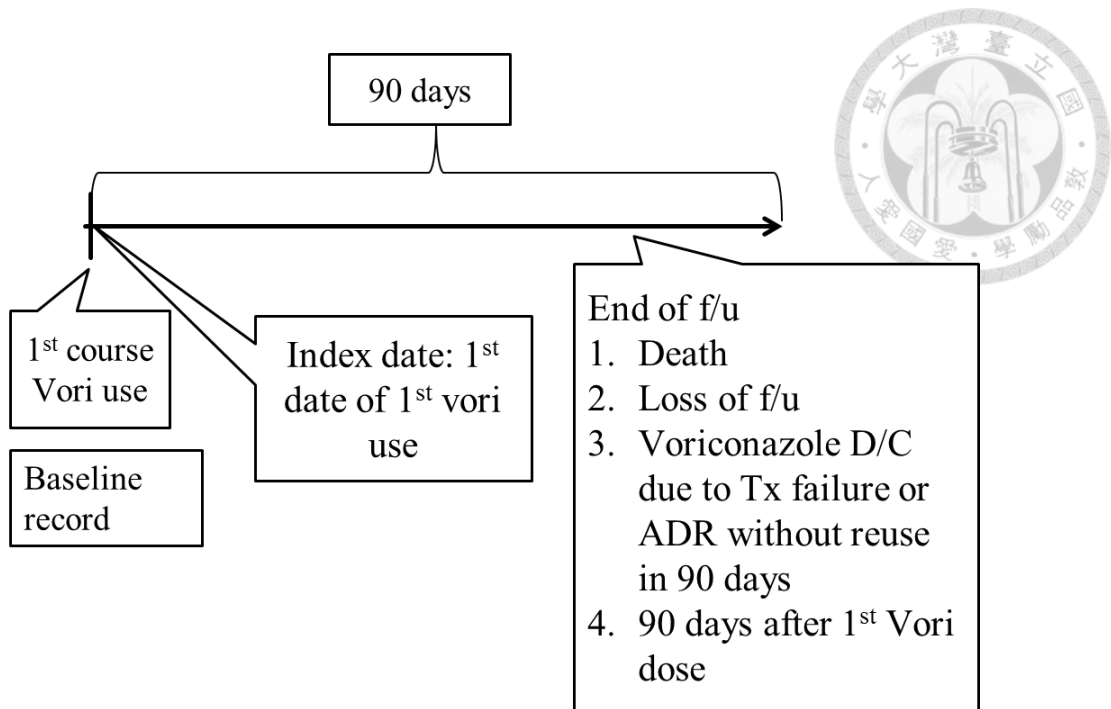


圖 4.4-1 研究觀察起始定義

Note. Vori: voriconazole. f/u: follow up. D/C: discontinue. Tx: treatment

4.4.1 侵入性黴菌感染臨床適應症與療效評估

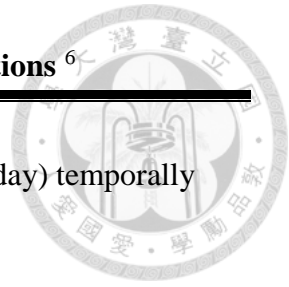
請感染科醫師依據 EORTC/MSG (the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses study Group) ⁶ 定義，將每一療程的侵入性黴菌感染分為三等級：確定 (proven)、極有可能 (probable)、可能 (possible)。Proven 為在本應無菌的病理報告或切片組織中發現黴菌菌絲 (hyphae)；probable 和 possible infection 則需參考 host factors、mycological criteria、microbiological criteria：possible 為同時符合 host factors、mycological criteria、microbiological criteria 三者條件；probable 則為符合 host factors 之外，再加上 clinical criteria 或是 microbiological criteria 任一者。定義詳述於表 4.4-1 和表 4.4-2。

表 4.4-1 Criteria for proven invasive fungal infection ⁶

| Analysis and specimen | Molds |
|--|---|
| Microscopic analysis: sterile material | Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy in which hyphae or melanized yeast-like forms are seen accompanied by evidence of associated tissue damage |
| Culture: Sterile material | Recovery of a mold or “black yeast” by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding bronchoalveolar lavage fluid, a cranial sinus cavity specimen, and urine |
| Blood | Blood culture that yields a mold (e.g., <i>Fusarium</i> species) in the context of a compatible infectious disease process |
| Serological analysis: CSF | Not applicable |

Note. Adapted from Clin Infect Dis 2008;46:1813-21.

表 4.4-2 Criteria for probable and possible invasive fungal infections⁶



1. Host factors

- Recent history of neutropenia (<500 neutrophils/mm³ for >10 day) temporally related to the onset of fungal disease
- Receipt of an allogeneic stem cell transplant
- Prolonged use of corticosteroid (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a mean minimum dose of 0.3 mg/kg/day of prednisone equivalent for 13 weeks
- Treatment with other recognized T cell immunosuppressants, such as cyclosporine, TNF- α blockers, specific monoclonal antibodies (such as alemtuzumab), or nucleoside analogues during the past 90 days
- Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease or severe combined immunodeficiency)

2. Clinical criteria

- Lower respiratory tract fungal disease: the presence of 1 of the following 3 signs on CT:
 - I. Dense, well-circumscribed lesions(s) with or without a halo sign
 - II. Air-crescent sign
 - III. Cavity
 - Tracheobronchitis: tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis
 - Sinonasal infection: imaging showing sinusitis plus at least 1 of the following 3 signs:
 - I. Acute localized pain (including pain radiating to the eye)
 - II. Nasal ulcer with black eschar
 - III. Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit
 - CNS infection: 1 of the following 2 signs:
 - I. Focal lesions on imaging
 - II. Meningeal enhancement on MRI or CT
 - Disseminated candidiasis: at least 1 of the following 2 entities after an episode of candidemia within the previous 2 weeks:
 - I. Small, target-like abscesses (bull's-eye lesions) in liver or spleen
 - II. Progressive retinal exudates on ophthalmologic examination
-



續表 4.4-2

3. Mycological criteria

- Direct test (cytology, direct microscopy, or culture) Mold in sputum, bronchoalveolar lavage fluid, bronchial brush, or sinus aspirate samples, indicated by 1 of the following:
 - I. Presence of fungal elements indicating a mold
 - II. Recovery by culture of a mold (e.g., *Aspergillus*, *Fusarium*, Zygomycetes, or *Scedosporium* species)
- Indirect tests (detection of antigen or cell-wall constituents)
 - I. Aspergillosis: Galactomannan antigen detected in plasma, serum, bronchoalveolar lavage fluid, or CSF
 - II. Invasive fungal disease other than cryptococcosis and zygomycoses: β -D-glucan detected in serum

Note. Adapted from Clin Infect Dis 2008;46:1813-21.

當病人停藥或達到研究觀察期結束時則請感染科醫師依據 EORTC/MSG⁷ 定義評估病人感染治療反應，分為完全治癒 (complete response)、部分治癒 (partial response)、無進展 (stable)、疾病惡化 (progression of disease)、死亡 (death)。若結果為 complete response 或 partial response 則視為治療成功 (treatment success)，若為 stable response、progression of disease、death 視為治療失敗。定義詳述於表 4.4-3。

表 4.4-3 Criteria for treatment response

| Response | Criteria |
|--------------------------|---|
| Complete response | <ol style="list-style-type: none"> 1. Survival and resolution of all attributable symptoms and signs 2. Documented clearance of pathogen from the blood in cases of candidemia 3. Documented clearance of infected sites that are accessible to repeated sampling (e.g., CSF) <p>If additional cultures are not feasible (e.g., in cases of candidiasis involving visceral organs), survival and resolution of all attributable symptoms and signs and radiological resolution can be equated with a complete response</p> |

| | |
|-------------------------------|--|
| Partial response | <ol style="list-style-type: none"> 1. Survival and improvement of attributable symptoms and signs 2. Documented clearance of blood in cases of candidemia 3. Documented clearance of infected sites that are accessible to repeated sampling (e.g., CSF) <p>If additional cultures are not feasible, survival and resolution of attributable symptoms and signs and radiological improvement or stabilization can be equated with a partial response</p> |
| Stable response | <p>Survival and minor or no improvement in attributable symptoms and signs of disease, plus at least one of followings:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Persistent isolation of <i>Candida</i> species from blood specimens or specimens from other sterile sites 2. If additional cultures are not feasible, radiological stabilization can be equated with a stable response |
| Progression of disease | <p>One of the followings:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Persistent isolation of <i>Candida</i> species from blood specimens or specimens from other sterile sites in association with worsening clinical symptoms or signs of disease (e.g., septic shock, progression of hematogenous cutaneous candidiasis) 2. New sites of disease or worsening of preexisting lesions radiologically (e.g., those observed in chronic disseminated candidiasis) in association with clinical deterioration |
| Death | <p>Death during the prespecified period of evaluation</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Death due to invasive fungal infections 2. Death with invasive fungal infections |

Note. Adapted from Clin Infect Dis 2008;46:674-83.

4.5 臨床研究終點（clinical endpoint）定義

以病人於研究觀察期結束時的黴菌感染治療反應做為此研究的主要終點（Primary endpoint）。此研究次要終點（secondary endpoint）為發生 voriconazole 藥品不良反應且導致停藥以及 voriconazole 使用天數。



4.6 藥品不良反應評估

於觀察期間記錄每個療程中發生與 voriconazole 相關的不良反應事件，若在同一個療程內的不同時間點發生相同的不良反應則視為不同的事件，並且分開評估。主要記錄副作用為肝指數異常、神經毒性（如視覺異常、視幻覺、聽幻覺）等。

4.6.1 不良反應相關性（probability）

一旦當發生不良反應時，則利用 Naranjo scale⁵¹（表 4.6-1）評估此不良反應與 voriconazole 的相關性，相關性可分為確定（define）、極有可能（probable）、可能（possible）和懷疑（doubtful）四個等級（表 4.6-2）。當等級為 probable 或 define 時，則表示此不良反應與 voriconazole 關聯性大。

表 4.6-1 Naranjo scale⁵¹

| Question | Yes | No | UK |
|---|-----|----|----|
| Are there previous conclusive reports on this reaction? | +1 | 0 | 0 |
| Did the adverse event appear after the suspected drug was given? | +2 | -1 | 0 |
| Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was given? | +1 | 0 | 0 |
| Did the adverse reaction appear when the drug was re-administered? | +2 | -1 | 0 |
| Are there alternative causes that could have caused the reaction? | -1 | +2 | 0 |
| Did the reaction reappear when a placebo was given? | -1 | +1 | 0 |
| Was the drug detected in any body fluid in toxic concentrations? | +1 | 0 | 0 |
| Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased? | +1 | 0 | 0 |
| Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure? | +1 | 0 | 0 |
| Was the adverse event confirmed by any objective evidence? | +1 | 0 | 0 |
| Are there previous conclusive reports on this reaction? | +1 | 0 | 0 |

Note. UK: unknown



表 4.6-2 Classification of Naranjo scale

| Classification | score |
|----------------|-------|
| Define | >9 |
| Probable | 5-8 |
| Possible | 1-4 |
| Doubtful | 0 |

4.7 相關資料收集

紀錄病人年齡、性別、是否血液疾病、合併症 (comorbidity)、是否接受過骨髓移植、血液疾病嚴重程度 (complete remission 或為 non-complete remission)、使用 voriconazole 適應症、感染部位、研究期間是否有 neutropenia (ANC <500/cumm 或使用 G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) 等影響臨床反應或花費的因子。

4.8 經濟成本計算

4.8.1 資料來源

向臺大醫院醫療事務室申請病人門診、急診、住院健保申報的各項醫令開立起迄時間、該項醫令花費以及該醫令分類代碼做為病患健保花費計算。藥品自費部分則向臺大醫院藥劑部申請病人門診、急診、住院時使用的自費藥品、起迄時間、發出數量。療劑監測花費則計算該研究的研究助理投入於 TDM 的薪資、耗材費、儀器維修費，並記錄每位病人的療劑監測次數。

4.8.2 成本種類與計算

成本計算以醫院觀點為主，因此只計算觀察期間內的直接成本，每位病人的成本計算觀察期以第一天使用 voriconazole 作為起始日往後推算 90 天，若發生死亡、自行離院、因治療成功而停止使用 voriconazole 則該日視為為成本計算結束日；若病人因治療失敗或副作用而換藥，成本計算仍持續計算至其死亡或第 90 天用藥日。每位病人的醫療總成本為：健保花費、自費抗黴菌藥品與 TDM 花費的總和。

健保部分，以各項醫令加總做為健保花費，若醫令超出研究觀察期間，則將該



筆醫令花費依其在病人觀察期間的所占的長度做等比例處理。醫令分類包含行政費用、血品、伙食、檢查、手術、麻醉、檢驗、醫材、影核醫、病理、藥品、醫師診察費、診斷、病房費、放射線診療、治療處置、復健、血液透析、藥事服務費、精神科治療費、其他。

健保相關花費除計算醫令總花費，也另外加總藥品費用、檢查費、病房費、注射技術費、醫材、手術、血液透析、行政費用、藥事服務費、醫師診察費等上述醫令分類的費用，做為與侵入性黴菌感染相關聯之成本花費。

自費藥品則只計算抗黴菌藥品花費，根據病患發藥數量乘以臺大醫院院內藥品售價作為病人藥品自費成本³⁰。TDM 包含人事費用、HPLC 維修費、基本耗材費與 HPLC 檢驗費，詳細費用於表 4.8-1。由於基本費用會因每週檢體數而有所不同，因此 TDM 花費範圍為臺幣 447 元到 2606 元，一次 TDM 所需成本將以最小花費（臺幣 447 元）為計算，因此每位病人的 TDM 花費將為： $447 * \text{TDM 總次數}$ 。

表 4.8-1 療劑監測費用

| | 費用 (NT/times) |
|----------|---------------|
| 基本費用 | 269.9-2,428.9 |
| 人事費用 | 200-1,802 |
| HPLC 維修費 | 27.8-250 |
| 基本耗材費 | 41.9-376.9 |
| HPLC 檢驗費 | 177 |

4.9 成本效果分析

ICER (incremental cost-effectiveness ratio)計算方式如下：

$$\frac{\text{cost in TDM group} - \text{cost in HC group}}{\text{endpoint in TDM group} - \text{endpoint in HC group}}$$

主要計算之 ICER 為多增加一單位的臨床效果所需花費的成本。



4.10 敏感度分析 (Sensitivity test analysis)

將 2008 成本以 3% 的物價差異 (discount rate) 轉化成 2010 年的成本基準，以調整兩個年度間的成本差異後執行 one way sensitivity analysis。除此之外，另將抗黴菌藥品花費及 voriconazole 花費以增加或減少 10 % 到 50 % 的 discount rate，同樣執行 sensitivity test 觀察 ICER 值的變動情形。

4.11 統計分析方法

使用統計軟體為 Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) 以及 SAS 統計套裝軟體 (9.3 版)，做為資料處理及統計分析。

若兩組比較是類別變項 (categorical variables) 則以 χ^2 test 檢定兩組差異，人數若小於 5 人則使用 Fisher exact test。連續性資料 (continuous variables) 以 Student's t test 檢定，若不符合常態分布則使用 Wilcoxon rank sum test，研究終點與時間關係則以 log rank 檢定並以 Kaplan-Meier curve 呈現。檢定皆為雙尾檢定 (two-sided)，若 p-value 小於 0.05 則視為統計上顯著。

第五章 研究結果



5.1 收案病人流程

在 2008 年共有 97 人開立過 voriconazole，共 28 人因不符合納入條件而排除，其中 14 人在前六個月使用過 voriconazole，5 位病人年齡小於 18 歲，3 位病人為經驗性治療，2 位病人為念珠菌感染而用藥，2 位病人為局部使用，剩餘 2 位分別為開立處方但未用藥也未在研究觀察期中接受過 TDM 而排除，最後剩餘 69 位新使用 voriconazol 做為侵入性黴菌感治療者，此為 historical group (HC) 組。

2010 年共有 149 人開立 voriconazole，當中曾納入 TDM 者共 95 人，共 24 人因不符合納入條件而排除，其中 17 人在前六個月使用過 voriconazole，6 人在研究觀察期 (90 天) 結束後才接受 TDM，1 人為念珠菌感染。最後剩餘 71 位新使用 voriconazole 做為侵入性黴菌感治療者，為 TDM 組別。收案流程請參考圖 5.1-1。

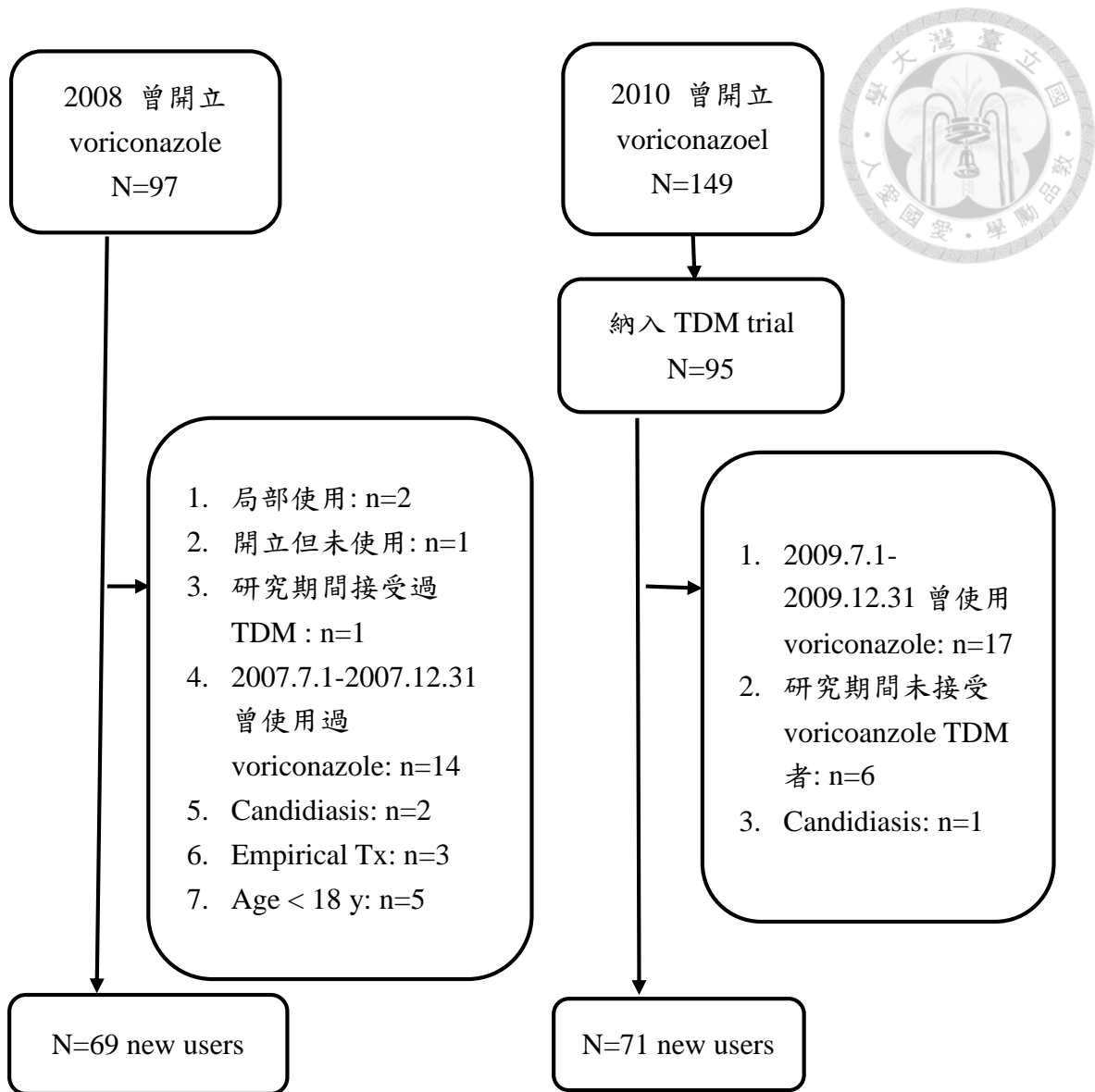


圖 5.1-1 兩組病患收案流程



5.1.1 病人基本資料 (Baseline characteristics)

本研究病人平均年齡為 47 到 51 歲，TDM 組年齡較 HC 組高，但沒有顯著差異，男性占整體族群 60%。病人主要潛在疾病以血液疾病為主，兩組分別為 74%與 82%，其中又以急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 為大宗，分別占兩組 32%與 41%，其他包含急性淋巴母細胞白血病淋巴瘤 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)、非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma) 等。

HC 組與 TDM 組分別有 14.5%與 22.5%的病人接受過造血幹細胞移植，HC 組與 TDM 組異體造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) 皆比自體造血幹細胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation) 為多，但 TDM 組造血幹細胞來源以周邊血 (peripheral blood) 為主，兩組具有統計顯著意義。影響黴菌感染治療預後的嗜中性白血球低下部分，在開始使用 voriconazole 時 HC 組病人 neutropenia 比例為 40.6%，HC 組為 45.1%，兩組無顯著差異。在整個研究期間，TDM 組病人發生 neutropenia 比例較 HC 組為多 22%，且具有統計顯著意義。

其他潛在疾病如固體器官移植、固體腫瘤、慢性腎臟疾病、C 型肝炎部分，兩組病人皆無特別差異，TDM 組別 B 型肝炎帶原較 HC 組多但無顯著差異。

黴菌感染適應症部分，除 HC 組有 2 位病人因缺乏評估資訊而無法確定為何種適應症外，兩組病人 possible fungal infection 皆為最多，分別占整體的 43.5%和 52%；其次為 probable fungal infection，占兩組病人 37%與 32%，proven fungal infection 比例最低，占兩組約 16%。Proven infection 中，以 *Aspergillus* spp. 為多，各占 45%與 54%，其他感染菌種包含 *Fusarium* spp.、*Entomophthoromycosis* spp.、*Cephalosporium* spp.、*Paecilomyces* spp.、*Penicillium* spp.，其中一人因為病理結果確定為 Mucormycosis 而停用 voriconazole。感染部位則以肺部占大多數 (70%v.s.72%)，其他部位則包含鼻竇、肝脾、眼睛、皮膚與骨頭感染。散播性

感染（disseminated）在 TDM 組比例較 HC 組多，分別為 11.3 % 與 2.9%，但不具統計上意義。病人詳細基本資料請見表 5.1-1。

表 5.1-1 Baseline characteristics between HC and TDM groups

| Characteristics | HC group N=69 | TDM group N=71 | P-value |
|---------------------------------|------------------|----------------------|---------|
| Age mean (SD) | 47.1 (18.9) | 51.5 (16.8) | 0.15 |
| Age medium (range) | 51 (18-84) | 54 (18-86) | |
| Gender-male, n (%) | 41 (59.4) | 42 (59.1) | 0.97 |
| Underlying disease, n (%) | | | |
| Hematology disease ^d | 51 (73.9) | 58 (81.7) | 0.27 |
| AML | 22 (31.9) | 29 (40.9) | 0.27 |
| MDS-AML | 4 (5.8) | 8 (11.3) | 0.25 |
| ALL | 8 (11.6) | 10 (14.1) | 0.66 |
| CML | 2 (2.9) | 0 (0) | 0.24 |
| MM | 1 (1.5) | 2 (2.8) | 1.00 |
| NHL | 7 (10.1) | 3 (4.2) | 0.20 |
| MDS | 5 (7.2) | 1 (1.4) | 0.11 |
| Others ^a | 6 (10.1) | 7(9.9) | 0.81 |
| HSCT, n (%) | 10 (14.5) | 16 (22.5) | 0.22 |
| Autologous HSCT | 0 (0) | 2 (2.8) | 0.50 |
| Allogeneic HSCT | 7 (10.1) | 3 (4.2) | 0.20 |
| PBSCT | 3 (4.4) | 12 (17.0) | 0.02* |
| Neutropenia_base | 28 (40.6) | 32 (45.1) | 0.59 |
| Neutropenia_during study | 37 (54) | 54 (76) | 0.005* |
| Solid organ transplant | 3 (4.4) | 2 (2.8) | 0.68 |
| Solid tumor | 3 (4.4) | 5 (7.0) | 0.49 |
| HBV carrier | 5 (7.3) | 13 (18.3) | 0.05 |
| HCV carrier | 1 (1.5) | 4 (5.6) | 0.37 |
| Cirrhosis | 0 (0) | 2 (2.8) | 0.50 |
| CKD ^b | 4 (5.8) | 2 (2.8) ^b | 0.11 |
| Indication, n (%) | | | |
| Proven | 11 (15.9) | 11 (15.5) | 0.94 |
| Probable | 26 (37.7) | 23 (32.4) | 0.51 |
| Possible | 30 (43.5) | 37 (52.1) | 0.31 |
| unknown | 2 (2.9) | 0 (0) | 0.24 |

| Infection site, n(%) | | | |
|----------------------|-----------|-----------|------|
| Lung | 48 (69.6) | 51 (71.8) | 0.76 |
| Sinus | 5 (7.3) | 8 (11.3) | 0.41 |
| Liver/spleen | 3 (4.4) | 1 (1.4) | 0.36 |
| Others ^c | 6 (8.7) | 2 (2.8) | 0.16 |
| Disseminated | 2 (2.9) | 8 (11.3) | 0.10 |
| unknown | 5 (7.3) | 1 (1.4) | 0.11 |

HC: Historical control. TDM: Therapeutic drug monitoring. AML: Acute myeloid leukemia. ALL: Acute lymphoblastic leukemia. MDS: Myelodysplastic syndromes. CML: Chronic myeloid leukemia. MM: Multiple myeloma. NHL: Non-Hodgkin's lymphoma. HBV: hepatitis B. HCV: hepatitis C. CKD: chronic kidney disease. HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation. PBSCT: Peripheral blood stem cell transplantation.

- a. Aplastic anemia (HC, TDM n=2,1), thalassemia (n=1,0), myelofibrosis (n=0,1), refractory anemia (n=0,1), adult T cell leukemia (n=0,1), acute biphenotypic leukemia (n=2,1), T cell lymphoma (n=0,1), B cell lymphoma (n=0,1), plasma cell myeloma (n=1,0)
- b. 2 patients under regular hemodialysis.
- c. Eyes (n=3,1), bone (n=1,0), skin (n=1,1), ear (n=1,0)
- d. 1 patient may had multiple hematology disease



5.2 臨床結果 (Clinical endpoint)

5.2.1.1 黴菌治療反應

在 HC 組 69 位新使用者中，有 19 位 (27.5%) 病人於 90 天觀察期結束時仍持續使用 voriconazole 治療黴菌感染，TDM 組則有 26 位 (36.6%) 持續使用 voriconazole 治療，以 log rank test 檢驗具有統計顯著意義 ($p=0.0448$)，見存活曲線圖 5.2-1。所有新用藥者 (包括持續用藥與停止用藥者) 在第 90 天的臨床治療反應之評估結果呈現於表 5.2-1。治療成功比例在 HC 組與 TDM 組分別為 58% 與 45%，治療無進展或疾病惡化為 33.3% 與 29.6%，但皆無統計意義。在治療成功病人中 HC 組仍持續用藥者為 40% (16/40)，TDM 組為 53% (17/32)。TDM 組有 16% (16/71) 病人死亡，占 22.5%，明顯高於 HC 組 (7.3%)，具有統計上意義，非黴菌感染導致之死亡占 81.2%，因黴菌感染導致死亡者為 18.8%。若排除曾接受過骨髓幹細胞移植的病人，則治療反應與原來相比無太大差異。

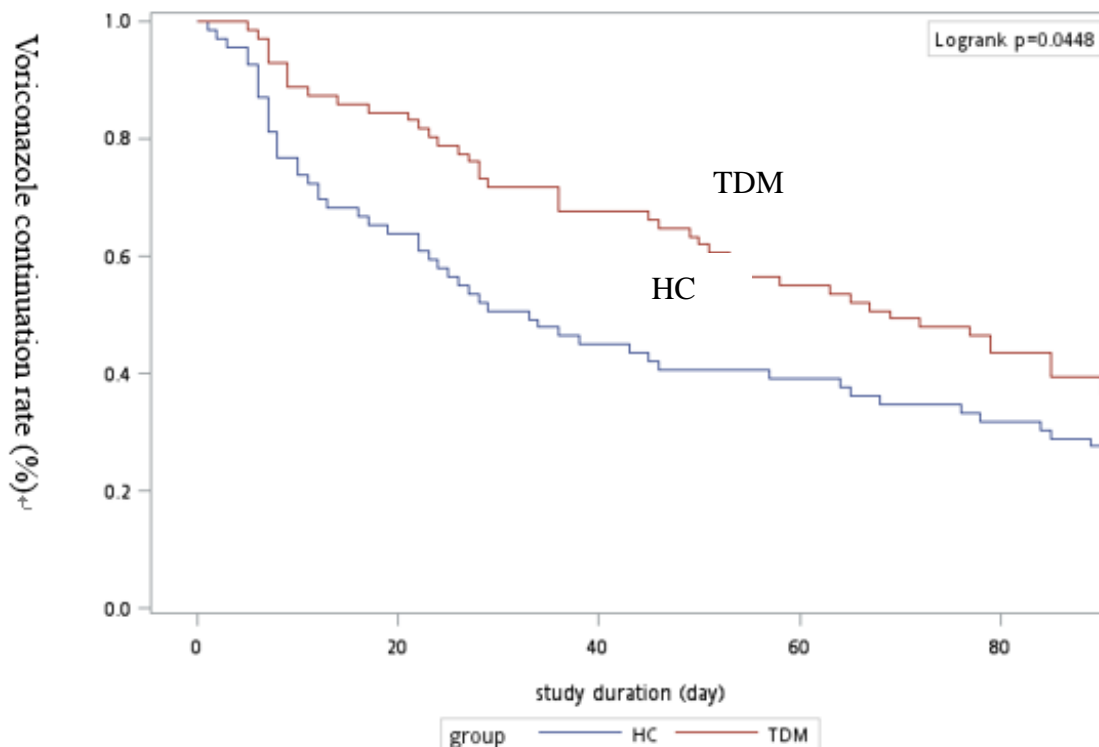


圖 5.2-1 Voriconazole continuation rate between 2 groups

表 5.2-1 Clinical response at end of follow up between 2 groups

| | HC group N=69 | TDM group N=71 | P-value |
|--|----------------------|----------------------|---------|
| Treatment success, n (%) | 40 (58.0) | 32 (45.1) | 0.13 |
| Voriconazole continuation | 16 (23.2) | 17 (23.9) | |
| Voriconazole discontinuation | 24 (34.8) | 15 (21.3) | |
| Treatment failure ^c , n (%) | 28 (40.6) | 37 (52.1) | 0.17 |
| Stable response or progression, n (%) | 23 (33.3) | 21 (29.6) | 0.63 |
| Voriconazole continuation | 3 (4.3) | 9 (12.7) | |
| Voriconazole discontinuation | 20 (30.0) | 12 (16.9) | |
| Death, n (%) ^d | 5 (7.3) | 16 (22.5) | 0.01* |
| Due to IFI | 1 (1.5) | 3 (4.2) | |
| With IFI | 4 (5.8) | 13 (18.3) | |
| Others, n (%) | 1 (1.5) ^a | 2 (2.8) ^b | 0.58 |

a. 1 patient's treatment response was undetermined.

b. 1 patient's treatment response was undetermined. 1 patient was treated as tuberculosis.

c. Treatment failure include stable response, progression and death.

d. Cause of death:

表 5.2-2 Clinical response at end of follow up between 2 groups without HSCT

| | HC group N=59 | TDM group N=55 | P-value |
|---------------------------------------|------------------|-------------------|---------|
| Treatment success, n (%) | 36 (61.0) | 25 (45.5) | 0.10 |
| Voriconazole continuation | 13 (22.0) | 12 (21.8) | |
| Voriconazole discontinuation | 23 (39.0) | 13 (23.6) | |
| Treatment failure, n (%) | 22 (37.3) | 28 (50.9) | 0.14 |
| Stable response or progression, n (%) | 18 (30.5) | 17 (30.9) | 0.96 |
| Voriconazole continuation | 3 (5.1) | 8 (14.5) | |
| Voriconazole discontinuation | 15 (25.4) | 9 (16.4) | |
| Death, n (%) | 4 (6.8) | 11 (20.0) | 0.03* |
| Others, n (%) | 1 (1.7) | 2 (3.6) | 0.61 |

5.2.1.2 不良反應評估

兩組的不良反應事件次數以及與 voriconazole 使用相關性整理於表 5.2-3。

HC 組有 20 人 (29.0%) 發生不良反應，在這些人中觀察到 22 筆肝指數上升與神經毒性相關的不良反應事件，平均每人發生 1.1 (22/20) 筆不良反應，最常見的為肝指數升高，占整體不良反應 63.6%，其次為視覺障礙與幻覺，占 36.4%。以 Naranjo score 評估不良反應可能性，相關性較大 (definite、probable) 者則以視覺障礙與幻覺占多數 (8/12, 66.7%)，肝指數升高則為 33.3% (4/12)。TDM 組有 59 (83.1%) 人發生不良反應並觀察到 110 筆不良反應事件，平均每人發生 1.86 筆不良反應，相比於 HC 組，不良反應的發生頻率較高。在不良反應分類中也以肝指數升高為大宗，占整體 55%，視覺障礙與幻覺則占為 45%；TDM 組不良反應與 voriconazole 使用相關性較大者也與 HC 組相似，視覺障礙與幻覺占 (38/60, 63.3%)，肝指數升高為 36.7%。

表 5.2-4 為兩組病人發生所有不良反應事件後病患因此停藥的事件數與頻率。HC 組在 22 筆不良反應中，有 50% (11/22) 導致病人停藥。相比於 HC 組，TDM 組發生不良反應事件且導致病人停藥的比例為 10% (11/110)，兩者主要差異在因肝指數升高而停藥的不良反應事件，兩者分別占全部不良反應的 40.9% 和 8.2%，且具有統計上意義。兩組病人因為視覺障礙或幻覺導致停藥則沒有特別差異。

表 5.2-3 Incidence of hepatic and neurologic ADRs of voriconazole

| Probability of ADR | HC group N=69 patients | TDM group N=71 patients | P-value |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------|
| Definite relationship | | | |
| Elevation of hepatic enzyme | 0 (0%) | 0 (0%) | 1.00 |
| Visual disturbance | 1 (0%) | 0 (0%) | 0.31 |
| Hallucination | 1 (1.4%) | 2 (2.8%) | 0.58 |
| Probable relationship | | | |
| Elevation of hepatic enzyme | 4 (5.8%) | 22 (30.9%) | 0.001* |
| Visual disturbance | 5 (7.2%) | 22 (30.9%) | 0.0004* |
| Hallucination | 1 (1.4%) | 14 (19.7%) | 0.0005* |
| Possible relationship | | | |
| Elevation of hepatic enzyme | 10 (14.5%) | 39 (54.9%) | 0.0001* |
| Visual disturbance | 0 (0%) | 5 (7.0%) | 0.08 |
| Hallucination | 0 (0%) | 6 (8.5%) | 0.01* |

表 5.2-4 Discontinuation of voriconazole due to all ADRs between 2 groups

| ADR | HC group ADR N=22 | TDM group ADR N=110 | P-value |
|---|----------------------|------------------------|---------|
| ADR type | | | |
| Elevation of hepatic enzyme | 14 (63.7%) | 61 (55.5%) | - |
| Visual disturbance | 6 (27.3%) | 27 (24.5%) | - |
| Hallucination | 2 (9.0%) | 22 (20.0%) | - |
| Vori discontinuation due to any ADR events | 11 (50.0%) | 11 (10.0%) | <0.001* |
| Elevation of hepatic enzyme | 9 (40.9%) | 9 (8.2%) | <0.001* |
| Visual disturbance | 1 (4.5%) | 0 (0) | 0.17 |
| Hallucination | 1 (4.5%) | 2 (1.8%) | 0.42 |

Data are the no. (%)

Note. ADR: adverse drug reaction. Vori: voriconazole

兩組病人發生高相關性不良反應事件後，病人因此停藥的事件數與頻率統計於表 5.2-4。HC 組仍有 50% (6/12) 的病人因副作用而停藥，TDM 組則為 8.3% (5/60)，因肝指數上升而停藥不良反應仍為主要因素，各占全部不良反應的 33.3% 與 5%，且具有統計上意義。視覺障礙與幻覺副作用兩組之間則無特別差異。

表 5.2-6 為評估兩組病人因為不良反應最終導致停藥的人數與比例，HC 組有 13% (9/69)、TDM 組為 7% (5/71) 的病人，在觀察結束時因為副作用發生而停藥，因肝指數上升而停藥的不良反應仍為主要因素，各占兩組的 88.9% 與 80%。若排除 B 型肝炎帶原者，兩組病人因副作用而停藥在 HC 組與 TDM 組分別為 13% 與 7%，與原來統計結果相似，結果呈現於表 5.2-7。

表 5.2-5 Discontinuation of voriconazole due to probable and definite ADRs between 2 groups (in 72 ADRs)

| | HC group ADR N=12 | TDM group ADR N=60 | P-value |
|---|----------------------|-----------------------|---------|
| Vori discontinuation due to probable and definite ADR events | 6 (50.0%) | 5 (8.3%) | <0.001* |
| Elevation of hepatic enzyme | 4 (33.3%) | 3 (5%) | 0.01* |
| Visual disturbance | 1 (8.3%) | 0 (0%) | 0.17 |
| Hallucination | 1 (8.3%) | 2 (1.7%) | 0.31 |

Data are no. (%)

Note. ADR: adverse drug reaction. Vori: voriconazole

表 5.2-6 Discontinuation of voriconazole due to probable and definite ADRs between 2 groups (in 140 patients)

| | HCgroup N=69 | TDM N=71 | P-value |
|---|-----------------|-------------|---------|
| Vori discontinuation due to ADR events | 9 (14.1) | 5 (8.6) | 0.24 |

Note. Vori: voriconazole

表 5.2-7 Discontinuation of voriconazole due to probable and definite ADRs between 2 groups (in non-HBV carriers)

| | HCgroup N=64 | TDM N=58 | P-value |
|---|-----------------|-------------|---------|
| Vori discontinuation due to ADR events | 9 (13.0) | 5 (7.0) | 0.34 |

Note. Vori: voriconazole

5.2.1.3 Voriconazole 使用天數

HC、TDM 兩組病人於觀察期間的抗黴菌治療平均天數為 53 與 64 天，中位數分別為 43 天與 85 天，TDM 組的抗黴菌治療期比 HC 組治療期間長 42 天，具有統計上差異(p=0.01)。在抗黴菌治療期中，TDM 組別 voriconazole 平均使用天數 56.6 天（標準差 31），中位數為 63 天，使用天數從 5 到 90 天不等；HC 組別 voriconazole 平均使用天數 43.2 天（標準差 35），中位數 28 天，使用天數從 1 到 90 天不等，兩組使用 voriconazole 天數具有統計顯著意義（p=0.02）。結果呈現於表 5.2-8。

表 5.2-8 Invasive fungal infection and voriconazole treatment duration

| | HC group N=69 | TDM group N=71 | P-value |
|------------------------------|------------------|-------------------|---------|
| IFI Tx duration, days | | | |
| Mean (SD) | 53 (53) | 64 (30) | 0.01* |
| Median (Q1-Q3) | 43 (12-90) | 85 (36-90) | |
| Vori duration, days | | | |
| Mean (SD) | 43.2 (35) | 56.6 (31) | 0.02* |
| Median (Q1-Q3) | 28 (10-84) | 63 (26-89) | |

Note. Tx: Treatment



5.3 醫療花費

在整體醫療花費上，HC 組在抗黴菌治療期間花費中位數約新臺幣 42 萬元，TDM 組約 73 萬元，差距 31 萬元且具有統計意義。若僅考慮與抗黴菌治療相關費用，則差距縮小至 17 萬元。在抗黴菌藥品部分，HC 組中位數約 12 萬元，若以中位數作計算則占整體醫療費用的 40.9%；TDM 組抗黴菌藥品費用中位數約 26 萬元，占整體醫療費用的 31%。若計算每日平均藥費，則兩組中位數皆約 3000 元，並無顯著差異。執行療劑監測花費中位數為 894 元，平均占整體花費 1.64%。詳細醫療花費呈現於表 5.3-1。

若僅分析存活病人，則 HC 組整體花費約新臺幣 44 萬元，TDM 組約 71 萬元，兩者差距仍具有顯著意義。在抗黴菌藥品部分，TDM 組花費仍較 HC 組高，但兩組花費則無顯著意義。若排除接受骨髓移植病人做費用分析，則 HC 組整體花費為 45 萬，TDM 組為 73 萬，與未排除前結果相似，但在抗黴菌藥品花費中位數上，HC 組為 12 萬，TDM 組為 25 萬，但兩組差距則無顯著意義。而 voriconazole 使用花費，HC 組為 21 萬，TDN 組為 24 萬，兩組差距也不具有統計顯著。詳細醫療花費分別呈現於表 5.3-2 與表 5.3-3。

分析兩組病人逐月的健保醫療花費，兩組在第一月份的花費中位數約為 25 萬元和 33 萬元且具有統計差異，在第二月份與第三月份兩者花費差距則從五萬逐漸縮小至 8000 元。詳細逐月健保醫療花費呈現於表 5.3-4。

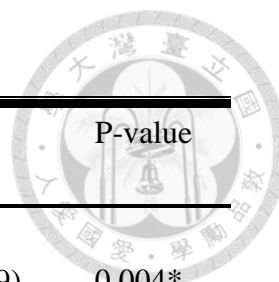


表 5.3-1 Clinical medication cost analysis between 2 groups

| | HC group N=69 | TDM group N=71 | P-value |
|---|------------------------------|--------------------------------|----------|
| Total cost^a | | | |
| Mean (SD) | 642,873 (638564) | 947,780 (815679) | 0.004* |
| Median (Q1-Q3) | 428,062 (157,143-911,671) | 734,014 (376,587-1,249,699) | |
| Total IFI related cost^b | | | |
| Mean (SD) | 483,955 (498248) | 751,019 (658146) | 0.002* |
| Median (Q1-Q3) | 369,626 (109,684-753,270) | 536,176 (313,925-1,032,497) | |
| Antifungal agents cost | | | |
| Mean (SD) | 223,615 (232766) | 310,298 (424565) | 0.04* |
| Median (Q1-Q3) | 120,744 (69,960-313,092) | 262,548 (116,411-338,153) | |
| Antifungal agent cost/day | | | |
| Mean (SD) | 5,495 (5098) | 5,110 (5873) | 0.84 |
| Median (Q1-Q3) | 3,244 (2,696-5,436) | 3,255 (2,741-5,224) | |
| Voriconazole cost | | | |
| Mean (SD) | 201,452 (220960) | 242,188 (165693) | 0.017* |
| Median (Q1-Q3) | 124,956 (49,060-285,416) | 230,256 (117,456-298,116) | |
| Voriconazole cost/day | | | |
| Mean (SD) | 4,872 (3215) | 4,503 (4443) | 0.48 |
| Median (Q1-Q3) | 3,471 (2,736-6,085) | 3,135 (2,834-4,715) | |
| TDM cost | | | |
| Mean (SD) | 0 (0) | 1354 (1175) | <0.0001* |
| Median (Q1-Q3) | 0 | 894 (447-1788) | |

a. Total cost includes : 行政費用、血品、伙食、檢查、手術、麻醉、檢驗、醫材、影核醫、病理、藥品、醫師診察費、診斷、病房費、放射線診療、治療處置、復健、血液透析、藥事服務費、精神科治療費、TDM 花費。

b. IFI related charges include: 行政費用、病房費、藥品、檢查、醫材費、住院手術費、注射技術費、血液透析費、TDM 花費。

表 5.3-2 Clinical medication cost analysis between 2 groups living patients

| | HC group N=64 | TDM group N=55 | P-value |
|---|------------------------------|--------------------------------|----------|
| Total cost^a | | | |
| Mean (SD) | 646,422 (630578) | 898,309 (750224) | 0.01* |
| Median (Q1-Q3) | 440,808 (162,390-949,197) | 719,903 (384,910-1,200,010) | |
| Total IFI related cost^b | | | |
| Mean (SD) | 485,416 (487374) | 727,027 (629513) | 0.008* |
| Median (Q1-Q3) | 387,308 (115,423-759,459) | 514,477 (356,346-893598) | |
| Antifungal agents cost | | | |
| Mean (SD) | 223,154 (218827) | 307,965 (455741) | 0.07 |
| Median (Q1-Q3) | 143,642 (76,533-321,055) | 258,336 (136,338-307,656) | |
| Antifungal agent cost/day | | | |
| Mean (SD) | 5,217 (4942) | 4,155 (5049) | 0.31 |
| Median (Q1-Q3) | 3,213 (2,690-5,278) | 3,042 (2,708-4,240) | |
| Voriconazole cost | | | |
| Mean (SD) | 201,096 (207087) | 254,514 (165865) | 0.02* |
| Median (Q1-Q3) | 144,018 (51,868-289,224) | 252,520 (141,926-294,520) | |
| Voriconazole cost/day | | | |
| Mean (SD) | 4,872 (3215) | 4,503 (4443) | 0.49 |
| Median (Q1-Q3) | 3471 2,736-6,085 | 3,135 (2,834-4,715) | |
| TDM cost | | | |
| Mean (SD) | 0 (0) | 1357 (1067) | <0.0001* |
| Median (Q1-Q3) | 0 | 894 (447-2235) | |

a. Total cost includes: 行政費用、血品、伙食、檢查、手術、麻醉、檢驗、醫材、影核醫、病理、藥品、醫師診察費、診斷、病房費、放射線診療、治療處置、復健、血液透析、藥事服務費、精神科治療費、TDM 花費。

b. IFI related charges include: 行政費用、病房費、藥品、檢查、醫材費、住院手術費、注射技術費、血液透析費、TDM 花費。

表 5.3-3 Clinical medication cost analysis between 2 groups without HSCT before included

| | HC group N=59 | TDM group N=55 | P-value |
|-------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------|
| Total cost ^a | | | 0.03* |
| Mean (SD) | 622,296 (608447) | 840,686 (709241) | |
| Median (Q1-Q3) | 453,553 (144,904-986,723) | 734,014 (325,412-1,200,010) | |
| Total IFI related cost ^b | | | 0.02* |
| Mean (SD) | 475,769 (490709) | 694,529 (635620) | |
| Median (Q1-Q3) | 379,853 (81,297-765,646) | 514,477 (255,527-909,989) | |
| Antifungal agents cost | | | 0.16 |
| Mean (SD) | 224,660 (241210) | 292,216 (457517) | |
| Median (Q1-Q3) | 116,774 (68,516-329,018) | 253,422 (105,300-333,058) | |
| Antifungal agent cost/day | | | 0.59 |
| Mean (SD) | 5,401 (4939) | 4,674 (5254) | |
| Median (Q1-Q3) | 3,184 (2,683-5,387) | 3,233 (2,709-5,159) | |
| Voriconazole cost | | | 0.06 |
| Mean (SD) | 205,263 (229,412) | 238,247 (166,842) | |
| Median (Q1-Q3) | 135,000 (49,060-286,416) | 230,256 (105,300-304,434) | |
| Voriconazole cost/day | | | 0.86 |
| Mean (SD) | 5,072 (3418) | 5,078 (4627) | |
| Median (Q1-Q3) | 3,870 (2,711-7,828) | 3,326 (2,815-6,369) | |
| TDM cost | | | <0.0001* |
| Mean (SD) | 0 (0) | 1,324 (1144) | |
| Median (Q1-Q3) | 0 (0) | 894 (447-1,788) | |

c. Total cost includes: 行政費用、血品、伙食、檢查、手術、麻醉、檢驗、醫材、影核醫、病理、藥品、醫師診察費、診斷、病房費、放射線診療、治療處置、復健、血液透析、藥事服務費、精神科治療費、TDM 花費。

d. IFI related charges include: 行政費用、病房費、藥品、檢查、醫材費、住院手術費、注射技術費、血液透析費、TDM 花費。

表 5.3-4 Monthly NHI cost analysis between 2 groups during first 3 month treatment

| | HC group N=69 | TDM group N=71 | P-value |
|-----------|------------------------------|------------------------------|---------|
| Day 1-30 | N= 67 | N= 71 | 0.01* |
| Mean (SD) | 325,163 (294658) | 465,896 (386786) | |
| Median | 251375 (131,091-434,526) | 328,900 (203,470-597,632) | |
| Day 31-60 | N= 36 | N= 56 | 0.67 |
| Mean (SD) | 309,565 (283373) | 360,807 (393286) | |
| Median | 188,145 (120,430-395,990) | 242803 (136,048-427,148) | |
| Day 61-90 | N= 29 | N=43 | 0.91 |
| Mean (SD) | 339,065 (266043) | 374,389 (339791) | |
| Median | 264,275 (108,045-459,466) | 272,769 (112,661-543,594) | |

Note. NHI: national health insurance

5.4 成本效果分析 (Cost-effectiveness analysis)

本研究成本效果分析呈現於表 5.4-1、表 5.4-2 與表 5.4-3。與 HC 組相比，當要增加黴菌感染治療長度一天，TDM 組所需要的額外總醫療成本、黴菌治療相關成本、抗黴菌藥品成本分別為 7,284 元、3,969 與 3,376 元；若要多增加 voriconazole 使用天數一天，所需要的額外總醫療成本、黴菌治療相關成本、抗黴菌藥品成本分別為 8,741 元、4759 元、4052 元。若要減少 1% 因藥物不良反應導致之停藥，與 HC 組相比，TDM 組需要的額外總醫療成本、黴菌治療相關成本、抗黴菌藥品成本分別為 50,992、27,758、23,634 元。

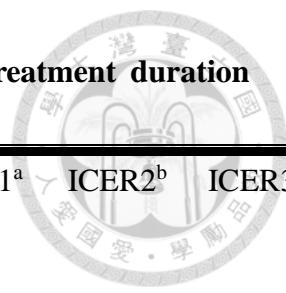


表 5.4-1 Incremental cost effectiveness ratio analysis of IFI treatment duration between 2 groups

| | Median total cost | Median IFI related cost | Median antifungal agents cost | IFI Tx duration, days | ICER1 ^a | ICER2 ^b | ICER3 ^c |
|-----------|-------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| HC group | 428,062 | 369,626 | 120,744 | 43 | - | - | - |
| TDM group | 734,014 | 536,176 | 262,548 | 85 | 7,284 | 3,969 | 3,376 |

Note. ICER: Incremental cost-effectiveness ratio. IFI: Invasive fungal infection. Tx: Treatment

- a. ICER1: Median total cost for calculation
- b. ICER2: Median IFI related cost for calculation
- c. ICER3: Median Antifungal agents cost for calculation

表 5.4-2 Incremental cost effectiveness ratio analysis of voriconazole duration between 2 groups

| | Median total cost | Median IFI related cost | Median antifungal agents cost | Vori Tx duration, days | ICER1 ^a | ICER2 ^b | ICER3 ^c |
|-----------|-------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| HC group | 428,062 | 369,626 | 120,744 | 28 | - | - | - |
| TDM group | 734,014 | 536,176 | 262,548 | 63 | 8,741 | 4,759 | 4,052 |

Note. ICER: Incremental cost-effectiveness ratio. IFI: Invasive fungal infection. Tx: Treatment

- d. ICER1: Median total cost for calculation
- e. ICER2: Median IFI related cost for calculation
- f. ICER3: Median Antifungal agents cost for calculation

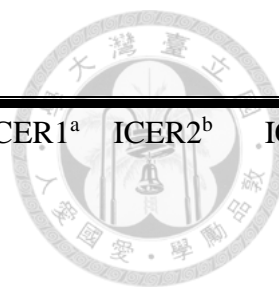


表 5.4-3 Incremental cost effectiveness ratio analysis of ADR

| | Median total cost | Median IFI related cost | Median antifungal agents cost | D/C voriconazole due to ADRs, % | ICER1 ^a | ICER2 ^b | ICER3 ^c |
|-----------|-------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| HC group | 428,062 | 369,626 | 120,744 | 13 | - | - | - |
| TDM group | 734,014 | 536,176 | 262,548 | 7 | 50,992 | 27,758 | 23,634 |

Note. ICER: Incremental cost-effectiveness ratio. IFI: Invasive fungal infection. D/C: Discontinuation. voriconazole. ADR: Adverse drug reaction.

- a. ICER1: Median total cost for calculation
- b. ICER2: Median IFI related cost for calculation
- c. ICER3: Median antifungal agents cost for calculation

5.5 Sensitivity test analysis

由於成本在不同年度的經濟價值不同，因此以每年 3% 的 discount rate 執行 sensitivity test。結果顯示 yearly discount rate 不論對於 voriconazole 使用天數或是因藥物不良反應而停藥的 ICER 值的改變並不明顯。結果呈現於表 5.5-1。

另外以正負 10% 到 50% 調整抗黴菌藥品成本後，執行 sensitivity test，調整後顯示抗黴菌藥品成本增減對於使用總醫療成本計算的 voriconazole 使用天數之 ICER 值差距從 NT46 到 1076 元不等，對於因 voriconazole 不良反應而導致停藥 ICER 值變化差距則為 NT268 到 NT6514 不等；若以正負 10% 到 50% 調整 voriconazole 成本對抗黴菌藥品花費執行 sensitivity test，則 ICER 值變化明顯 (NT1,455-5,447)，顯示 voriconazole 對於病人抗黴菌藥品成本之 ICER 值有影響。結果呈現於表 5.5-2、表 5.5-3。



表 5.5-1 Sensitivity test analysis of yearly discount rate

| | HC | TDM | ICER-vori treatment duration | ICER-D/C vori due to ADR |
|--|---------|---------|------------------------------------|--------------------------------|
| Median total cost | | | | |
| Base case | 428,062 | 734,014 | 8,741 | 50,992 |
| 3% discount rate ^a | 454,134 | 734,014 | 7,997 | 46,647 |
| Median IFI related cost | | | | |
| Base case | 369,626 | 536,176 | 4,759 | 27,758 |
| 3 % discount rate ^a | 392,136 | 536,176 | 4,115 | 24,007 |
| Median antifungal agents cost | | | | |
| Base case | 120,774 | 262,548 | 4,052 | 23,634 |
| 3 % discount rate ^a | 128,097 | 262,548 | 3,841 | 22,409 |

Note. D/C: Discontinuation. IFI: Invasive fungal infection. Vori: Voriconazole

a. Cost were standardised for the year 2010.

表 5.5-2 Sensitivity test analysis of antifungal agents cost

| | HC median total cost | TDM median total cost | ICER-vori treatment duration | ICER-D/C vori due to ADR |
|--|-------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Median antifungal agents cost | | | | |
| -50 % | 344,037 | 613,792 | 7,707 | 44,959 |
| -40 % | 355,292 | 644,236 | 8,256 | 48,157 |
| -30 % | 382,152 | 674,680 | 8,358 | 48,755 |
| -20 % | 397,456 | 695,490 | 8,515 | 49,672 |
| -10 % | 412,759 | 717,101 | 8,695 | 50,724 |
| Base case | 428,062 | 734,014 | 8,741 | 50,992 |
| +10 % | 445,361 | 741,557 | 8,463 | 49,366 |
| +20 % | 477,701 | 749,099 | 7,754 | 45,233 |
| +30 % | 489,776 | 756,642 | 7,625 | 44,478 |
| +40 % | 501,569 | 768,730 | 7,633 | 44,527 |
| +50 % | 512,860 | 780,937 | 7,659 | 44,680 |

Note. D/C: Discontinuation. IFI: Invasive fungal infection. Tx: Treatment.

Vori: Voriconazole



表 5.5-3 Sensitivity test analysis of voriconazole cost

| | HC median antifungal agents cost | TDM median antifungal agents cost | ICER-vori treatment duration | ICER-D/C vori due to ADR |
|-------------------------------------|--|---|------------------------------------|--------------------------------|
| Median voriconazole cost | | | | |
| -50 % | 80,353 | 131,274 | 1,455 | 8,487 |
| -40 % | 86,951 | 157,528 | 2,016 | 11,763 |
| -30 % | 90,181 | 183,783 | 2,674 | 15,600 |
| -20 % | 96,595 | 210,038 | 3,241 | 18,907 |
| -10 % | 108,669 | 236,293 | 3,646 | 21,270 |
| Base case | 120,744 | 262,548 | 4,051 | 23,634 |
| +10 % | 132,818 | 284,169 | 4,324 | 25,225 |
| +20 % | 151,070 | 310,003 | 4,541 | 26,489 |
| +30 % | 170,754 | 335,836 | 4,717 | 27,514 |
| +40 % | 184,378 | 361,670 | 5,065 | 29,549 |
| +50 % | 196,874 | 387,504 | 5,447 | 31,771 |

Note. D/C: Discontinuation. IFI: Invasive fungal infection. Tx: Treatment.

Vori: Voriconazole

第六章 討論



6.1 相關討論

6.1.1 病人納入過程與族群特性

本研究兩組病人篩選並非使用隨機分派的臨床試驗，而是採用療劑監測執行前後的病人族群。療劑監測服務自 2009 年 3 月開始，2010 年度接受療劑監測者占當年度使用 voriconazole 全部族群 63.8%，而 2008 年納入的病人群則是該年度所有使用 voriconazole 者，因此在研究族群特性上可能造成一定差異，分析顯示在研究期間免疫情形、潛在血液疾病治療模式兩者皆具有差異。由於部份療劑監測病患是由醫師或藥師轉介，因此不論在疾病狀態或是對於抗黴菌藥品的使用反應或耐受性都可能是較為不理想的族群。與 Hsiue et al.⁵ 同樣於臺大醫院回顧確定性麴菌感染的 10 年病人族群相比，此研究病人的年齡性別與其相似，但本研究中潛在血液疾病方面兩組病人皆比 Hsiue et al. 多 (HC 組 73.9% and TDM 組 81.7% v.s.55.2%)。於免疫狀態部分，在進入研究時兩組 neutropenia 比例與 Hsiue et al. 病人族群類似，皆占全體病人約 40%，但在研究期間，療劑監測組別 neutropenia 比例較高，有 76% 的病人曾處於 neutropenia 狀態。若與 Park et al.³ 分派性臨床試驗相比，本研究的年齡、性別與潛在性血液疾病比例皆相似，平均年齡落在 47-55 歲、男性居多，潛在血液疾病為 77%，但在適應症方面，本研究中超過一半為 proven 與 probable fungal infection (50.7%)，但 Park et al. 主要以 probable fungal infection，占整體 57%；neutropenia 占整體 41%，則與本研究 HC 組接近。



6.1.2 臨床效果

6.1.2.1 治療反應

本研究顯示病人黴菌治療反應不論是治療成功、無進展或疾病惡化的比例在 voriconazole 療劑監測執行前後無特別差異，與 Park et al. 顯示療劑監測可以增加病人治療成功率 (81 % in TDM group v.s. 69 % in non-TDM group) 不同。³ 可能原因為 Park et al. 兩組病人 neutropenia 比例相似，而 neutropenia 為影響黴菌感染預後的重要因素，但本研究中雖然一開始兩組 neutropenia 比例相似，但在研究期間 TDM 組有 76 % 的病人曾處於 neutropenia，且比 HC 組顯著高 22%。又 Park et al. 研究中，病人若發生因為副作用停藥、未回診、非因黴菌感染而死亡、或因為副作用停藥者則不納入治療反應分析，分別占兩組原納入病人 32.7 % 與 35.8%，但本研究分析治療反應時仍納入上述病人，除此之外，Park et al. 研究將病人血中濃度控制在 1-5.5 mg/L 之間，本研究療劑監測雖亦以 1-6 mg/L 為參考範圍，但並無強制將血中濃度控制在建議範圍，若主要醫療團隊或感染科醫師判定病人臨床上感染控制穩定，即使濃度偏低也不會特別調整劑量到建議濃度。排除骨髓移植病人後，治療反應仍與原來相似，顯示仍有其他原因影響病人預後。

本研究顯示，在 TDM 組持續使用 voriconazole 的病人比例高於 HC 組，且 voriconazole 使用平均天數與中位數也分別比 HC 組增加 13.3 天 (56.6 天 v.s. 43.2 天) 與 35 天 (63 v.s. 28 天)。Park et al. 研究中，TDM 組病人使用 voriconazole 的平均天數為 41 天，無 TDM 組則為 37 天。與本研究差別原因可能為 Park et al. 病人將一旦發生副作用或治療失敗則停止觀察，但本研究病人如果在 90 天觀察期中接續其他抗黴菌藥品重新開始使用 voriconazole，則該使用時間仍被納入計算，因此造成兩者之不同。從本研究結果顯示，若有療劑監測的執行，則存活病人能夠以 voriconazole 作為侵入性黴菌感染治療的時間可顯著增加。

在整體死亡率方面，本研究 TDM 組的死亡率高於 HC 組，且占 TDM 組 22.5%，但大多非因黴菌感染而死亡；若僅納入死因為黴菌感染的病人做分析，

兩組不論治療成功或失敗仍無統計差異，可能原因為排除過後 TDM 組人數過少而無法有統計顯著效果。



6.1.2.2 藥物不良反應

本研究 HC 組與 TDM 組發生藥物不良反應的事件分別為 22 與 110 筆，與 voriconazole 相關性較大者分別為 12 (54.5%) 與 60 筆 (54.5%)，兩組差距可能來自於 HC 組不良反應紀錄來自於病歷記載，部分 voriconazole 藥品副作用如視覺障礙、聽視幻覺為主觀感受，若病人無告知醫師或護理師，則不會記載於病歷，TDM 組在病人使用 voriconazole 時，研究者則會主動詢問病人或醫護人員病人是否發生副作用以及嚴重度，來判斷是否需要調整藥品劑量，若病人血中濃度較高則會主動建議醫師監測肝功能、觀察其他可能發生的副作用等。若比較肝毒性、神經毒性占整體副作用事件的比例，則兩組無特別差異。

在發生副作用導致病人停藥方面，本研究發現 HC 組發生副作用且導致停藥的比例為 50%，而 TDM 組為 10%，而 Park et al. 也發現接受療劑監測組病人因為副作用而停藥的比例為 4%，較未接受者低 13%，但在副作用整體發生率上這兩組沒有特別差異，作者推論因為有 90% 的副作用皆發生在用藥開始後 10 天內，但療劑監測於第 5 到 7 天才開始執行，因此無法減少副作用發生率。³ 在黃玉婷碩士論文中，也發現治療 53 個療程中，副作用約在使用第 6.5-8 天後發生，與作者的推論符合。⁵² 若以病人為單位研究因為藥物不良反應而最終導致停藥，HC 與 TDM 分別為 13% 與 7%，則與 Park et al. 研究結果相似 (17% v.s.4%)，但本研究並無統計之顯著，可能原因為 HC 組為回溯性觀察，醫師若無特別記載原因則無法判定停藥結果。

在這些因不良反應而停藥的事件中，主要原因為肝指數上升，而因神經毒性發生停藥的比例較低，與文獻中的結果符合，可能原因為神經毒性大多在給藥 2 小時後症狀會改善，也通常在用藥後 7-10 天可自行緩解¹⁶，若無臨床特別考量則醫



師會選擇繼續使用。

6.1.3 醫療成本

本研究病人整體醫療總花費在 HC 組為 NT\$ 428,062 元，在 TDM 組為 NT\$ 734,014，差距為 NT\$ 305,952，並且在兩組病人開始使用 voriconazole 後第一個月花費差距達到顯著，顯示 TDM 組別在前期治療的醫療成本的耗用較多。可能原因為兩組使用抗黴菌藥品的時間長度有關，在 TDM 組中，每人使用抗黴菌藥品天數之中位數為 85 天，但 HC 組治療天數中位數為 43 天，由於成本估算時無法完全排除與黴菌感染治療關係較小但可能造成成本增加的醫療處置或狀況，如骨髓移植、潛在疾病治療等，因此造成整體醫療成本在 TDM 組別增加。若排除骨髓移植病人，則發現兩組的抗黴菌藥品與 voriconazole 花費與整體病人相差不大，但統計結果未達顯著，可能原因為分析人數下降造成。但在總醫療花費上，未接受骨髓移植病人的總花費與整體病人相比，其醫療成本明顯下降，顯示骨髓移植為影響病人醫療花費的重要因子。

分析抗黴菌藥品整體醫療花費所占之比例，HC 組藥品花費為 NT\$ 120,744，占整體花費 40.9%，而 TDM 組為 NT\$ 262,548，占整體 31%，顯示抗黴菌藥品明顯增加了此類病人的醫療成本耗用，此結果與澳洲醫學中心抗黴菌藥品占整體醫療費用 27% 的結果相似。³⁴ Loung et al. 也提到隨著新一代黴菌用藥的發展與使用，病人黴菌感染的治療模式、醫療資源的耗用也可能隨之改變。⁵³

執行療劑監測花費占整體花費 1.64%，在其他療劑監測研究也顯示療劑監測花費僅占整體費用約 1%，因此對於整體醫療花費的影響不大。^{45,46,49} 需要注意的是，療劑監測成本隨每次檢驗的樣本數不同而改變，此研究中平均每人接受 3 次療劑監測，若以最高及最低成本來計算，則每三個月每位病人需要花費 NT\$ 1,431-NT\$ 7,818。



6.1.4 成本效果分析

目前尚無 voriconazole 療劑監測的成本效果分析。本研究顯示，若要增加 voriconazole 治療長度一天，所需要的額外總醫療成本成本為 NT\$8,741 元。若假設因療劑監測執行而增長 voriconazole 治療一天為門診追蹤而非住院，並以額外總醫療成本與住院費用一天比較，在臺灣不論何種病房，其每日病房費用均小於 ICER 值。數據呈現於表 6.1-1。

表 6.1-1 臺灣病房費用與本研究 ICER 值比較結果

| Country | Daily hospitalization cost (NT\$) | Pharmaco-economic outcome |
|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Taiwan ^{a54} | | |
| 急性病床 | 478-537 | more costly |
| 經濟病床 | 232-302 | more costly |
| 加護病床 | 1560-2560 | more costly |
| 慢性呼吸照護病床 | 395 | more costly |
| 骨髓移植病床 | 4791 | more costly |

a. 健保給付標準為支付點數，此假設一點數為 1 NT\$。

本研究發現在 ADR 成本分析部分，若要減少 1% 因為 ADR 而導致停藥的病人，所需要的額外總醫療成本為 NT\$50,992。在臺灣某北部醫學中心分析住院病人未發生藥物不良反應、發生單次藥品不良反應、重複發生不良反應對於醫療花費的影響，結果顯示每一位病人重複發生不良反應相較於僅發生一次副作用，其平均醫療總費用約增加 NT\$70,000，藥品費用增加約 NT\$10,000。⁵⁵ 若假設療劑監測可在病人發生與劑量相關之副作用時，將其使用劑量調整至合理濃度，進而改善副作用嚴重程度，避免病人再度發生重複副作用，則依上述研究可推論，執行 voriconazole 療劑監測，避免病人發生多次副作用應可減少醫療成本的支出。

Sensitivity test 顯示，若改變 voriconazole 藥品費用，則會對於整體抗黴菌藥品 ICER 影響，又以減少 voriconazole 費用影響更大，因此將來臺灣地區若有 voriconazole 的學名藥，在 voriconazole 費用降低下，則 voriconazole 療劑監測對於黴菌治療費則可能合乎成本效果。



6.2 研究限制

由於本研究病人從單一中心收案，因此結果不能外推於臺灣其他侵入性黴菌感染病人。在資料收集方面，HC 組病人皆為回溯性回顧病歷，有部分資料並無記載於病歷而可能導致資料收集不完整，而 TDM 組執行中有詳細記錄病人藥物使用方式、有無發生藥物副作用、停藥原因等，因此較能有效評估病人感染治療情形；且由於 TDM 組並未收納所有當年度使用 voriconazole 的病人，因此導致兩組病人的基本組成有差異。

由於僅收納一年新使用 voriconazole 的族群，若病人並非第一次侵入性黴菌感染，則 TDM 對於這群病人的臨床效果與醫療花費不一定與第一次使用者相同。但本研究若納入研究族群在相同年度的第二個治療療程，在治療結果與臨床花費上與初次使用者並無特別差異（結果呈現於表 6.2-1 與表 6.2-2），但仍若要確定非新使用者的成本效果則需要進一步研究。並由於僅收納一年的病人，因此研究族群不大，可能也是導致臨床反應不顯著的原因之一。

表 6.2-1 Clinical response at end of follow up between 2 groups with 2nd course treatment

| | HC group N=74 | TDM group N=72 | P-value |
|-------------------------|------------------|-------------------|---------|
| Treatment success, n(%) | 43 (58.1) | 33 (45.8) | 0.14 |
| Treatment failure, n(%) | 25 (33.8) | 21 (29.2) | 0.55 |
| Death, n(%) | 5 (6.8) | 16 (22.2) | 0.007* |
| Others, n(%) | 1 (1.4) | 2 (2.8) | 0.54 |

表 6.2-2 Clinical medication cost analysis between 2 groups with 2nd course treatment

| | HC group N=74 | TDM group N=72 | P-value |
|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------|
| Cost obs. duration | | | |
| Mean (SD) | 53 (52) | 64 (29) | 0.008* |
| Median((Q1-Q3)) | 44 (12-90) | 83 (36-90) | |
| Total cost | | | |
| Mean (SD) | 639,071 (622099) | 941,124 (811882) | 0.004* |
| Median (Q1-Q3) | 454,979 (157,143-911,671) | 726,958 (380,748-1,244,583) | |
| Total order cost ^a | | | |
| Mean (SD) | 479,457 (484753) | 746,208 (654769) | 0.002* |
| Median (Q1-Q3) | 374,739 (109,684-649,604) | 525,327 (314,078-996,690) | |
| Antifungal agents cost | | | |
| Mean (SD) | 217,130 (227096) | 308,991(421709) | 0.02* |
| Median (Q1-Q3) | 127,570 (68,518-312,218) | 260,442 (119,239-335,605) | |
| Antifungal cost/day | | | |
| Mean (SD) | 5,286 (4984) | 5,076 (5838) | 0.88 |
| Median (Q1-Q3) | 3,124 (2,648-5,386) | 3,244 (2,727-5,211) | |

在適應症與療效結果部分，HC 組與 TDM 組的評估是由不同的感染科醫師評估，可能導致評估的誤差，但由於本研究皆使用 EORTC/MSG 的標準來評估，因此可將醫師間的評估差異縮小。而研究觀察期僅有 90 天，因此無法得知需要長期用藥來治療黴菌感染者，療劑監測對於其治療反應、不良反應的發生及處置、醫療花費等的影響。

在醫療成本評估上，本研究僅收入直接成本，未考慮如病人回診的交通時間、因治療感染而損失的工作薪資等間接成本；另外病人因接受療劑監測而改善的生活品質，也會影響後續病人用藥的順從性和對於感染治療的信任度。



6.3 未來展望

未來可擴大研究族群數，由於接受 voriconazole 療劑監測病人數截至 2013 年五月已達 300 人，因此可進一步研究較大族群中，療劑監測對於侵入性黴菌感染病人的臨床治療幫助與醫療成本之影響。

考慮到生活品質已逐漸成為藥物經濟學上考慮的重要因素，因此可結合療劑監測前後對於病人生活品質的影響與醫療花費，執行成本效用分析 (cost utility analysis)，調整效用單位為 Quality-adjusted life year (QALY)，更進一步以病人角度評估此臨床服務的臨床價值。

由於病人的血中濃度可能會因時間推移而有所改變，因此未來可研究療劑監測對於需要長期使用 voriconazole 者是否也具有相同臨床效果，找出临床上適合定期監測 voriconazole 血中濃度且對於醫療成本的增加屬於可以負擔的族群。

未來若能以配對之世代分析 (matched cohort) 或較大型的分派性臨床試驗，控制族群的基本特徵與可能影響預後的影響因子，比較療劑監測有無與臨床療效、不良反應的關係，並與醫療成本、生活品質結合分析，更能顯現 voriconazole 療劑監測在臨床治療侵入性黴菌感染的價值。

第七章 結論



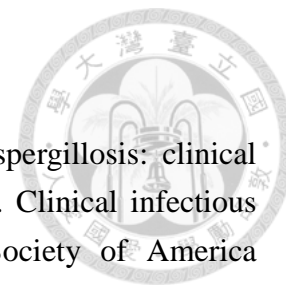
本研究之目的以醫院的觀點探討醫學中心執行 voriconazole 療劑監測對於侵入性黴菌感染病人的臨床治療效果、持續使用首選用藥、副作用與醫療花費的影響。HC 組與 TDM 組各收入 69 與 71 位病人。兩組病人基本特質類似，但 HC 組病人在研究期間發生 neutropenia 的比例低於 TDM 組 (54% 與 76%)，而 TDM 組病人接受周邊血液幹細胞移植比例較高 (4.4% 與 17%)。兩組病人大多因為肺部的可能黴菌感染 (possible fungal infection) 而開始用藥。

在持續使用 voriconazole 上，TDM 組的持續使用率較 HC 組高出 9.1 % 且具有統計意義 ($p=0.04$)，並可顯著增長 voriconazole 使用長度。在黴菌感染治療反應方面，治療成功比例在 HC 組與 TDM 組分別為 58% 與 45 %，但不具有統計顯著意義，死亡率則以 TDM 組較高 (7.3% 與 22.5 %)。在藥物不良反應方面，HC 與 TDM 兩組發生 12 筆與 60 筆與 voriconazole 使用相關性較高的不良反應，並導致 50% (6/12) 和 8.3% (5/60) 次停藥，具有統計顯著意義。

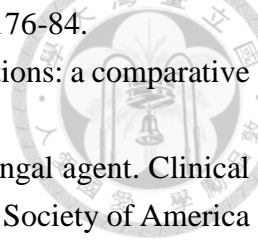
若欲增加首選之抗黴菌藥物治療長度一天，依總醫療成本、抗黴菌藥品成本計算的 ICER 值分別為 8,741 元和 4,052 元。當要減少 1% 病人因為藥物不良反應而導致停藥時，依總醫療成本與抗黴菌藥品成本計算的 ICER 值分別為 50,992 元和 23,634 元。敏感度分析顯示抗黴菌藥品成本可能影響 ICER 值的改變。與國內住院費用比較，療劑監測在增加黴菌治療時間上較不符合成本效果，但在減少副作用而導致停藥上則可能符合成本效果。

綜合以上結果，顯示療劑監測雖會增加臨床醫療成本，但仍有其臨床應用價值，因此建議執行療劑監測於特定使用族群，如發生副作用的病人，可藉療劑監測調整劑量而繼續黴菌治療之首選藥物。未來可考慮擴大研究分析的樣本數，以配對之世代分析 (matched cohort) 平衡病人基本特質，結合病人生活品質與醫療花費分析，提供更可靠的 voriconazole 療劑監測價值。

參考文獻



1. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;46:327-60.
2. Hussaini T, Ruping MJ, Farowski F, Vehreschild JJ, Cornely OA. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole. *Pharmacotherapy* 2011;31:214-25.
3. Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55:1080-7.
4. Menzin J, Meyers JL, Friedman M, et al. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2009;66:1711-7.
5. Hsiue HC, Wu TH, Chang TC, et al. Culture-positive invasive aspergillosis in a medical center in Taiwan, 2000-2009. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2012;31:1319-26.
6. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;46:1813-21.
7. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;47:674-83.
8. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;183:96-128.
9. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011;66 Suppl 1:i5-14.
10. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clinical infectious diseases : an official*

- 
- publication of the Infectious Diseases Society of America 2008;47:1176-84.
11. Lass-Flörl C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: a comparative review. *Drugs* 2011;71:2405-19.
 12. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2003;36:630-7.
 13. Clancy CJ, Nguyen MH. In vitro efficacy and fungicidal activity of voriconazole against *Aspergillus* and *Fusarium* species. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 1998;17:573-5.
 14. Voriconazole in DRUGDEX (R) System [Intranet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically. (cited: 5/15, 2013).
 15. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 行政院衛生署藥物食品管理局. (Accessed 06/30, 2013, at [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(t4mzt551azjzhmlg3fzmfuz\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(t4mzt551azjzhmlg3fzmfuz))/H0001.aspx)).
 16. Prod Info VFEND(R) IV injection ot, suspension, 2008. . US Food and Drug Administration.
 17. Cecil JA, Wenzel RP. Voriconazole: a broad-spectrum triazole for the treatment of invasive fungal infections. *Expert review of hematology* 2009;2:237-54.
 18. Imataki O, Ohnishi H, Kitanaka A, Kubota Y, Ishida T, Tanaka T. Visual disturbance comorbid with hallucination caused by voriconazole in the Japanese population. *International journal of hematology* 2008;88:3-6.
 19. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clinical pharmacokinetics* 2006;45:649-63.
 20. Kuo If. Role of Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in the Treatment of Invasive Fungal Infections. *Can J Hosp Pharm* 2009;62:469-82.
 21. Trifilio SM, Yarnold PR, Scheetz MH, Pi J, Pennick G, Mehta J. Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1793-6.
 22. Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4782-8.
 23. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4793-9.
 24. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious*

Diseases Society of America 2008;46:201-11.

25. Ueda K, Nannya Y, Kumano K, et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *International journal of hematology* 2009;89:592-9.

26. Kim SH, Yim DS, Choi SM, et al. Voriconazole-related severe adverse events: clinical application of therapeutic drug monitoring in Korean patients. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2011;15:e753-8.

27. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2010;16:927-33.

28. Suzuki Y, Tokimatsu I, Sato Y, et al. Association of sustained high plasma trough concentration of voriconazole with the incidence of hepatotoxicity. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2013;424C:119-22.

29. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2001;32:686-93.

30. 臺大醫院藥劑部院內網. <http://140.112.125.99/phar/intranet/druginfo/>.

31. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs* 2011;71:11-41.

32. Slobbe L, Polinder S, Doorduijn JK, et al. Outcome and medical costs of patients with invasive aspergillosis and acute myelogenous leukemia-myelodysplastic syndrome treated with intensive chemotherapy: an observational study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;47:1507-12.

33. Kim A, Nicolau DP, Kuti JL. Hospital costs and outcomes among intravenous antifungal therapies for patients with invasive aspergillosis in the United States. *Mycoses* 2011;54:e301-12.

34. Ananda-Rajah MR, Cheng A, Morrissey CO, et al. Attributable hospital cost and antifungal treatment of invasive fungal diseases in high-risk hematology patients: an economic modeling approach. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1953-60.

35. Cagatay AA, Cosan F, Karadeniz A, et al. The clinical and pharmaco-economic analysis of invasive aspergillosis in adult patients with haematological diseases. *Mycoses* 2008;51:328-35.

36. Ament AJ, Hubben MW, Verweij PE, et al. Economic evaluation of targeted treatments of invasive aspergillosis in adult haematopoietic stem cell transplant recipients in the Netherlands: a modelling approach. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*

2007;60:385-93.

37. Garbino J, Schnetzler G, Roberts C. Invasive aspergillosis: is treatment with "inexpensive" amphotericin B cost saving if "expensive" voriconazole is only used on demand? *Swiss medical weekly* 2006;136:624-30.

38. Greene RE, Mauskopf J, Roberts CS, Zyczynski T, Schlamm HT. Comparative cost-effectiveness of voriconazole and amphotericin B in treatment of invasive pulmonary aspergillosis. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2007;64:2561-8.

39. Jansen JP, Kern WV, Cornely OA, et al. Economic evaluation of voriconazole versus conventional amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis in Germany. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2006;9:12-23.

40. Jansen JP, Meis JF, Blijlevens NM, van't Wout JW. Economic evaluation of voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in the Netherlands. *Current medical research and opinion* 2005;21:1535-46.

41. Lewis JS, Boucher HW, Lubowski TJ, Ambegaonkar AJ, Day DL, Patterson TF. Cost advantage of voriconazole over amphotericin B deoxycholate for primary treatment of invasive aspergillosis. *Pharmacotherapy* 2005;25:839-46.

42. Rotstein C, Laverdiere M, Marciniak A, Ali F. An economic evaluation of voriconazole versus amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis in Canada. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale / AMMI Canada* 2004;15:277-84.

43. Wenzel R, Del Favero A, Kibbler C, et al. Economic evaluation of voriconazole compared with conventional amphotericin B for the primary treatment of aspergillosis in immunocompromised patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2005;55:352-61.

44. Wingard JR, Herbrecht R, Mauskopf J, Schlamm HT, Marciniak A, Roberts CS. Resource use and cost of treatment with voriconazole or conventional amphotericin B for invasive aspergillosis. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 2007;9:182-8.

45. Rousseau A, Laroche ML, Venisse N, et al. Cost-effectiveness analysis of individualized mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients in the APOMYGRE trial. *Transplantation* 2010;89:1255-62.

46. Salih MR, Bahari MB, Shafie AA, et al. Cost-effectiveness analysis for the use of serum antiepileptic drug level monitoring in children diagnosed with structural-metabolic epilepsy. *Epilepsy research* 2013;104:151-7.

47. Cies JJ, Varlotta L. Clinical pharmacist impact on care, length of stay, and cost in



pediatric cystic fibrosis (CF) patients. *Pediatric pulmonology* 2012.

48. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Therapeutic drug monitoring* 2005;27:10-7.

49. Ostad Haji E MK. Potential Cost-effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring for Depressed Patients Treated With Citalopram. *Ther Drug Monit* 2013;35:396-401.

50. Darko W, Medicis JJ, Smith A, Guharoy R, DE. L. Mississippi Mud No More: Cost-Effectiveness of Pharmacokinetic Dosage Adjustment of Vancomycin to Prevent Nephrotoxicity. *Pharmacotherapy* 2003;23:643-50.

51. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1981;30:239-45.

52. 黃玉婷. 侵入性黴菌感染使用 voriconazole 之療劑監測研究. 2011:1-122.

53. Luong ML, Husain S, Rotstein C. Pharmacoeconomic assessment of therapy for invasive aspergillosis. *Mycoses* 2013.

54. 醫療服務給付項目及支付標準查詢. 衛生福利部中央健康保險署. (Accessed 07/23, 2013, at

http://www.nhi.gov.tw/query/query2.aspx?menu=20&menu_id=710&webdata_id=3633&WD_ID=900).

55. 陳珮君. 住院患者重複發生藥物不良反應之危險因子與醫療耗用探討. 長庚大學醫務管理研究所 2011.