

出國報告（出國類別：進修）

抗生素管理計畫
暨小兒抗黴菌藥相關研究

服務機關：國立成功大學醫學院附設醫院

姓名職稱：吳長諺 藥師

派赴國家：英國

出國期間：111 年 08 月 05 日至 111 年 11 月 04 日

報告日期：111 年 11 月 21 日

摘要

新生兒與兒童感染中心(Centre for Neonatal and Paediatric Infection (CNPI)為隸屬於倫敦大學聖喬治學院 (St George's, University of London) 旗下的國際性研究組織，本行進修時間為 111 年 08 月 05 日至 111 年 11 月 04 日。除了解現行 WHO 推動抗生素管理計畫分類系統、小兒適切劑型研究，並初步完成「中、低收入國家小兒侵襲性念珠菌疾病負擔系統性回顧與統合分析」，預計初步結果將投稿至 2023 年歐洲兒科傳染病學會(European Society for Paediatric Infectious Diseases, ESPID)年會。

目 次

壹、目的.....	1
貳、過程.....	2
參、心得.....	12
肆、建議.....	13

本 文

壹、 目的

抗生素耐藥性(Antimicrobial resistance, AMR)，是急迫的全球性公共衛生及社會經濟問題，使病人延長住院天數、增加死亡率及總體醫療支出。據 2019 年統計，全球有 5 百萬人的死因與 AMR 相關，其中有 127 萬例死亡可直接歸因於 AMR。在 2022 年 G7 高峰會上，各國衛生首長將 AMR 問題列入四大重要議題之一，更認為 AMR 是 COVID-19 大流行後，另一場”無聲大流行”(silent pandemic) 的開端。鑒於現代醫學需仰賴有效的抗生素，然而在抗藥性菌株增加的同時，卻極少創新抗生素被開發，使人們被迫回頭使用更具毒性的藥品。抗藥性問題也不僅止於細菌，病毒、結核分枝桿菌、真菌和寄生蟲等其他致病原，也屬同等重要。

此行目的，藉由參與倫敦大學聖喬治學院 (St George's, University of London) 旗下，新生兒與兒童感染中心(Centre for Neonatal and Paediatric Infection (CNPI)) 的抗微生物耐藥性團隊(AMR group)，了解當前全球抗生素管理政策，並協同執行中、低收入國家新生兒侵襲性念珠菌感染系統性回顧研究，盼能將學習成果帶回成大與國際接軌，並對全球抗藥性管理計畫貢獻一己之力。

貳、 過程

倫敦大學聖喬治學院 (St George's, University of London, SGUL) 成立於 1733 年，為倫敦大學旗下學院，是英格蘭僅次於牛津大學，第二所提供正規醫師訓練的機構。與英國大型教學醫院之一的聖喬治醫院 (St George's Hospital) 共用校地，且關係密切。本次主要參與研究機構，為新生兒與兒童感染中心 (Centre for Neonatal and Paediatric Infection (CNPI)) 的抗微生物耐藥性 (AMR group) 團隊，該中心成立於 2010 年，十年間進展為大型國際性研究機構，並致力於母嬰預防醫學，包括疫苗、高/低收入國家母嬰傳染疾病、全球抗生素耐藥性計畫等。



Serious Bacterial Infections in Neonates and Children and Antimicrobial Resistance – Current Programme

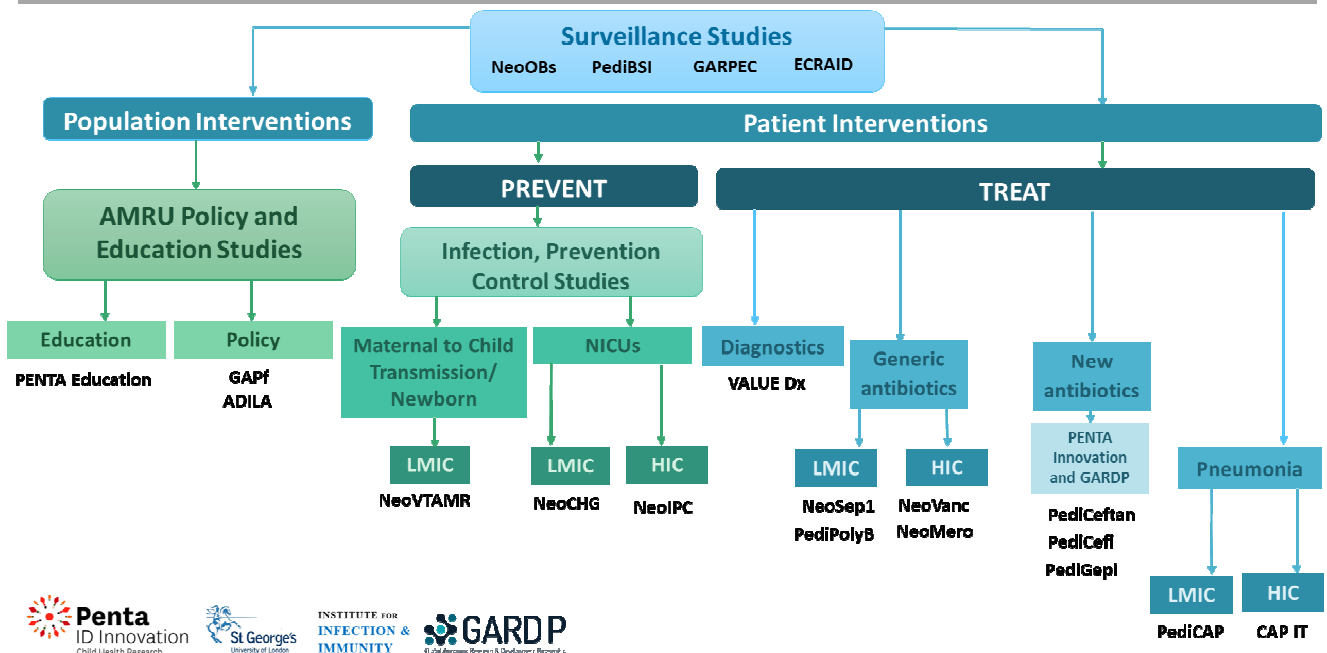


圖 1 CNPI 現有進行中的研究計畫總表

一、全球抗生素管理

為了有效遏止抗生素耐藥性(Antimicrobial resistance, AMR)，抗生素管理計畫是一個重要的手段，用以改善抗生素的使用，確保抗生素被應用於合適的狀況，在有效治療致病菌同時，達到避免抗藥性產生；而非因”預防萬一”，甚至在無適應症的條件下或使用過於廣效的抗生素，導致 AMR 的產生。就全球觀點，除了過度濫用外，有些地區，則是在需要使用抗生素時，卻無法取得有效的藥品。因此，全球性抗生素管理計畫，需要有新方法與工具，來彌平這兩個面向間的鴻溝。

(一) AWaRe classification

2017 年 WHO 更新基本藥品清單(Essential Medicines List, EML)時，提出一個新的抗生素分類系統，AWaRe classification (Access, Watch, Reserve)，將抗生素分為以下三類：

1. **Access**：推薦做為第一或二線經驗性使用抗生素。

綜合安全、可取得性及低 AMR 風險的效型抗生素，皆為 EML 的核

心藥品(20 品項)。

2. **Watch:** 較為廣效，在特定適應症下較為有效的抗生素，可能較具有毒性與較高 AMR 風險，部分藥品仍為 EML 核心藥(11 品項)，應緊密監控並限制使用適應症。
3. **Reserve:** 最後線抗生素，可對抗多重抗藥性菌株，僅可使用於其他抗生素失效的形況 (8 品項)。

此分類系統，可配合地區、國家的抗生素銷量數據，來協助抗生素管理，並訂定相關策略目標。例如 WHO 就以 **Access** 抗生素用量占全部抗生素用量的 60%以上作為 2019-2023 年，降低全球 AMR 的目標。與常用的“Defined Daily Doses (DDD) per 1000 inhabitants per day”相比，此分類系統的優點包括，能直接或間接反映該地區/國家抗生素使用的品質、可運用於兒童族群、及視覺化的紅綠燈設計。(圖 2)

Amikacin	Azithromycin
Amoxicillin	Cefixime
Amoxicillin/clavulanic-acid	Cefotaxime
Ampicillin	Ceftazidime
Benzathine-benzylpenicillin	Ceftriaxone
Benzylpenicillin	Cefuroxime
Cefalexin	Ciprofloxacin
Cefazolin	Clarithromycin
Chloramphenicol	Meropenem
Clindamycin	Piperacillin/tazobactam
Cloxacillin	Vancomycin (IV)
Doxycycline	Vancomycin (oral)
Gentamicin	Cefiderocol
Metronidazole	Ceftazidime/avibactam
Nitrofurantoin	Colistin (IV)
Phenoxymethylpenicillin	Fosfomycin (IV)
Procaine-benzylpenicillin	Linezolid
Spectinomycin	Meropenem/vaborbactam
Sulfamethoxazole/TMP	Plazomicin
Trimethoprim	Polymyxin B (IV)

圖 2 22nd EML AWaRe antibiotics list

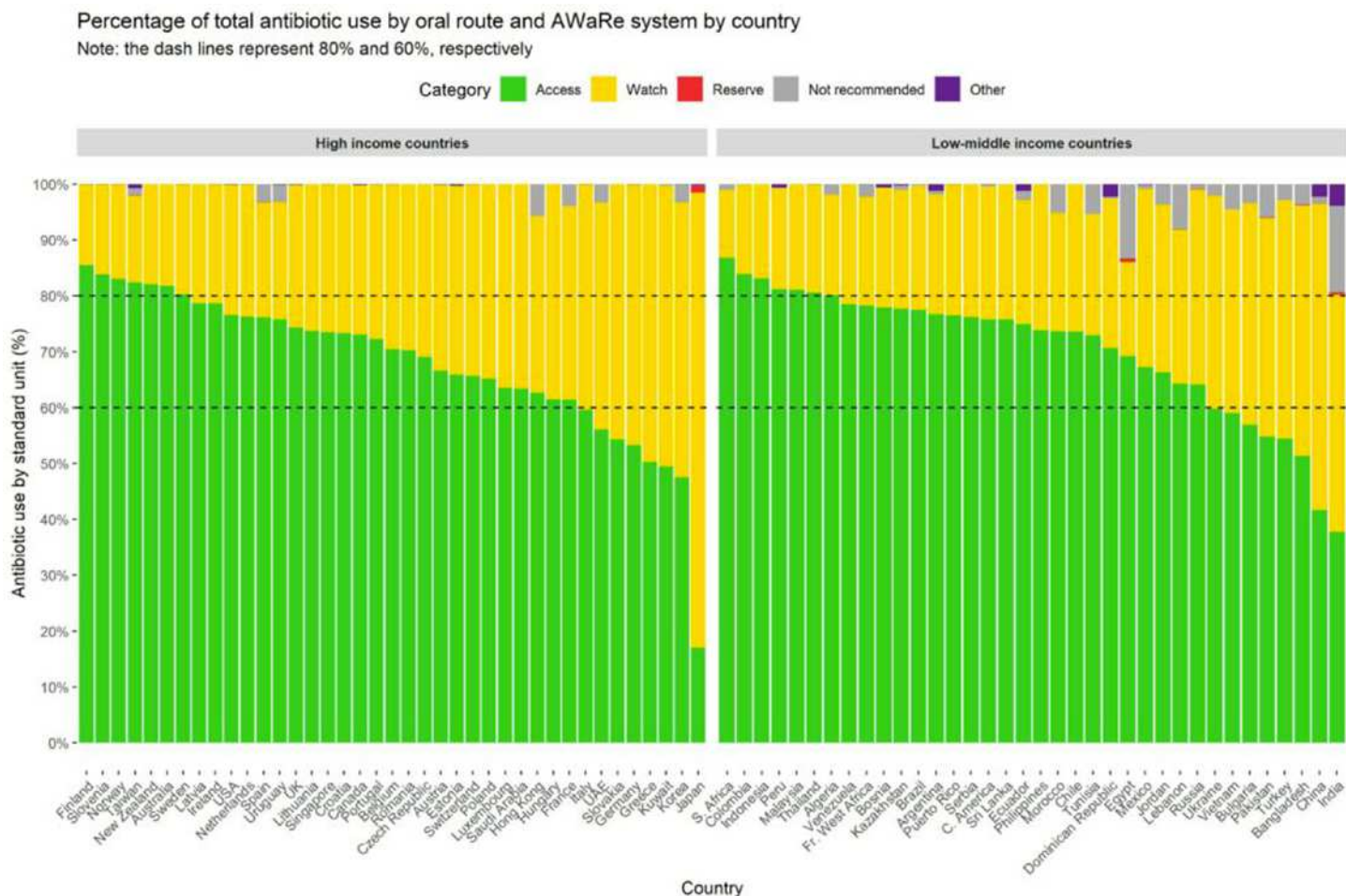


圖 3 Oral antibiotic use in 75 countries in 2015
 (Nguyen H; ECCMID 2021 IQVIA MIDAS analysis - Oral antibiotic use)

(二) Gap-f (Global Accelerator for Paediatric formulations)

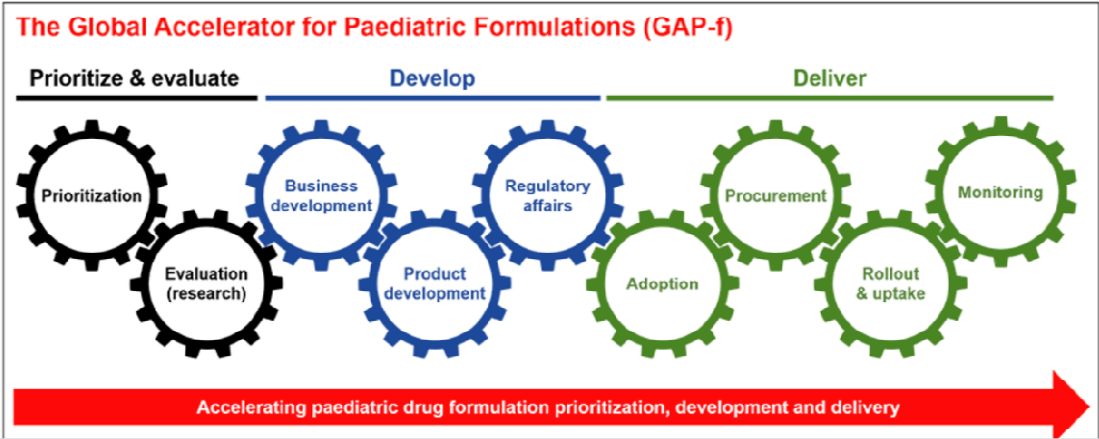
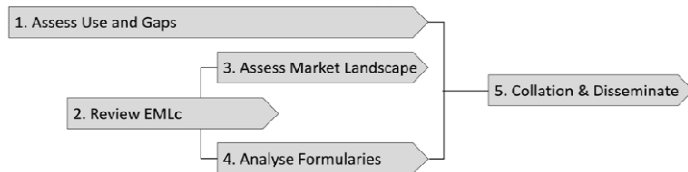
Gap-f 是一全球性兒童適切劑型(child-appropriate formulations, CAFs)研究，目的在於發掘用於治療各疾病的藥中，是否存在合適兒童使用的劑型，及其缺口，以利推動相關藥品發展。利用包括(i) 藥房銷售，(ii) 採購，以及 (iii) 家庭/衛生機構問卷調查，等資料庫進行分析，涵蓋全球 154 個國家。其中抗生素部分，也採用前述 AWARe classification，分析 access/watch 品項。

雖未直接參予此研究，但因 CAFs 尚未有極為明確的定義，因此與小兒科醫師 Dr. Neal Russell, Filip Dukic 護理師，從不同專業醫療人員的角度，逐項共同討論清單上合適作為 CAFs 的品項，納入

分析。由全球銷售資料庫(IQVIA)分析，第一二名分別為 paracetamol(31.1%)與 amoxicillin (11.8%)；採購資料庫(MSF database)結果亦同 paracetamol (45.2%)/amoxicillin (39.1%)。最多被銷售的 CAFs 則為現成糖漿 (46.4%)。Dr. Neal Russell 在討論過程中，也拋出許多不同面向的問題。例如，雖顆粒/粉劑/凍晶乾粉可以做為兒童合適劑型，但全球有 1/4 兒童的疾病負擔是因為不安全的水源及衛生環境，特別是低收入國家，如此一來此劑型又是否合適？若做成現成糖漿，其體積與重量則可能會帶來其他運輸成本。這些水劑的保存條件(例如需要冷藏)，在中低收入國家又是否能有對應資源？種種問題，皆會是下一步如何使兒童適切劑型推廣到全球，需克服的難題。

AMRU Policy Project
GAPf

GLOBAL ACCELERATOR FOR PAEDIATRIC FORMULATIONS (GAP-f)



GAPf Website: <http://gapf.org/about/>

圖 4 GAP-f 計畫流程圖

二、中、低收入國家小兒侵襲性念珠菌疾病負擔系統性回顧與統合分析

侵襲性黴菌是早產兒重要的致病及致死原因，在高收入國家的醫療機構資料顯示，藉由預防手段的介入，可降低侵襲性黴菌的發生率。但於中、低收入國家，相關監測數據與大型多中心研究尚缺。此研究希望藉由系統性回顧與統合分析，找出中、低收入國家小兒侵襲性黴菌的疾病負擔，與預防及治療型態分析。

此計畫由 SGUL 小兒感染科醫師 Dr. Laura Ferreras-Antolin 主持，Dr. Yingfen Hsia 為共同主持人。並接受 European Society for Paediatric Infectious Disease 的贊助。

我們搜尋了 15 個外文資料庫，與 2 個中文資料庫，分別有 3000 篇外文文獻與 3204 篇中文文獻，經過摘要篩選後，有 659 篇外文/617 篇中文文獻，須經全文檢視。過程我們使用 Rayyan 系統作為輔助，

Rayyan 是一個免費線上協作平台，可協助使用者與其團隊上傳、篩選出欲收錄的文章，可支援 PubMed、Embase、Scopus、Web of Science 檔案匯入。此外，平台有許多方便篩選的功能，例如可鍵入收錄/排除關鍵字，並於文章標示不同顏色、去重複文章，系統也可透過 AI 自動群組出關鍵字，方便人員快速瀏覽。系統會自動產生圓餅圖，顯示文章審閱進度。

現階段，已完成外文文獻的全文審閱及資料萃取，共收錄 185 篇。預計將初步結果，投稿至 2023 年歐洲兒科傳染病學會(European Society for Paediatric Infectious Diseases, ESPID)舉行的年會。

三、兒童感染科病房見習

感謝 Dr. Laura 的協助，讓我能有機會也到聖喬治醫院 (St George's Hospital)的兒科病房參與巡房及門診，住院醫師 Dr. Paul Torpiano 細心的與我講述病人病況，與待處理的問題。在討論一個疑似結核菌腦炎的

病例時，可感受到，在亞洲許多地區，結核桿菌盛行率較高，但在英國相對不是這麼普遍，因此診斷時的排序也較容易被排到後頭。在門診時，可明顯感受到病人皆是經由轉診制度，依序階層轉介至醫學中心的，個案病況都較為複雜，但病人數相對也較少，所以醫師能有較多時間詢問病人、並查詢病患用藥史等。印象很深刻一位男孩，因為慢性軟組織感染，完成 Co-amoxiclav 治療後再度復發，甚至因疼痛而無法行走，醫師很仔細地詢問家屬所有的抗生素用藥史，及確認其服藥順從性後，討論後續抗生素的調整。並與家屬討論後續追蹤照護的意願。

英國在 NHS 系統下，有統一的處方集 British National Formulary (BNF)及 British National Formulary for Children (BNFC)，且隸屬於 NHS 的公立醫院品項也大多會相同，如此可節省各院獨立編修處方集的精力與據統一性。然而，各院使用的醫令系統(ORACLE 或 AEPIC)仍有不同，因此不同醫院的病歷間有時仍無法串連，所以如藥物不良反應的病例註記，也僅能在該院有提示作用。



圖 6 查房過程

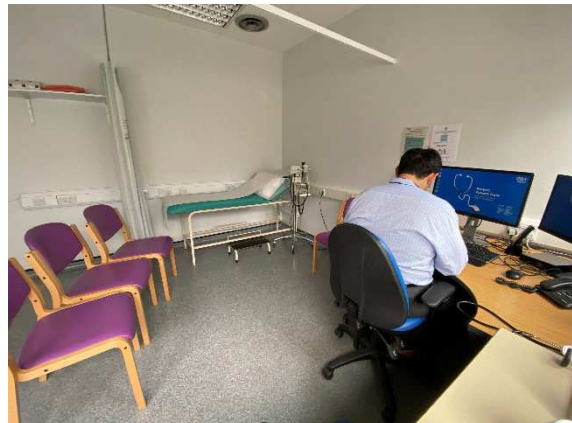


圖 5 門診跟診

學學院(University
College London, UCL)線上
課程

UCL 為倫敦為世界前 20 大頂尖學府，搜尋資料時，發現藥學院有一堂免費修習的線上課程” Biosimilars: from science to practice in

cancer care”，因此藉由空餘時間自主修習該課程。因許多生物製劑專利屆期，諸多藥廠得已開始生產生物相似藥，具有相似療效但較低的醫療支出，在歐洲有許多藥品已廣泛使用，但台灣正處於剛起步階段，因此很值得修習。主要講者都是醫院的資深藥師，深入淺出的講解何為生物相似藥，及提供藥師管理、評估、擬定轉換計畫的相關建議。

10 Tips for biosimilar transformation program，

Tip 1: 確認利益相關者

機構裡的相關人員：醫師、護理師、病人、藥師團隊(處方集團、臨床藥師、藥委會、藥庫人員)、資訊人員。

保險與給付或提供贊助的機構、衛生政府機關人員、學會組織建置指引、藥廠代表。

Tip 2: 建立多專業團隊督導小組

藉由小組領導生物相似藥品的轉換，較低的藥價可以使多少病人有機會能使用該類藥品。常見的阻力可能為醫師或病人，醫師可能因不了解生物相似藥而抗拒使用，若能及早提供相關教育可降低阻力。與病友團體及早建立關係，讓他們得到相關資訊，也能降低阻礙。藥師也需要花很多時間在訓練其他職類、與病患說明、更新開方路徑、製作教材等。並須制定好政策介入後，期望達到的目標。

Tip 3 進用

進用新的生物相似藥時，應注意藥品的適應症(特別是為推適應症，機構是否同意皆可外推使用)，生物相似藥的劑型或包裝是否有改變(如 filgrastim 改為 pre-filled syringe 會使小兒無法調整劑量、藥品外觀大小與處存空間)，藥品的安定性及保存條件是否與原開發藥有差別，若有多家藥廠時，也須了解該藥廠的生產及供應是否符合機構需求。

Tip 4 臨床考量

在開始轉換計畫時，要思考如何轉換，那些適應症或病人優先轉換成生物

相似藥，參與臨床試驗的病人是否可以轉換？臨床經驗使用的輸注方式（如 rituximab 用高於仿單的流速輸注）是否可外推至生物相似藥？皆須審慎思考。

Tip 5 實際考量

當同時藥局裡有原開發藥與生物相似藥時，要如何確保藥品正確的被調劑使用。如何設計電子開方系統，避免處方錯誤的藥品？要設定什麼作為轉換政策的目標？（副作用發生率？節省多少金錢？）及如何收集與誰來收集這些資料。

Tip 6 員工教育

醫師需有足夠的教育，使他們能有信心轉換使用生物相似藥。病人與給與藥品的護理師關係緊密，若能透過完整教育訓練的護理師衛教病人，可提升病人使用生物相似藥的意願。都有越多的人員被訓練完成，就能達到種子教師的功能。

Tip 7 設計病人衛教教材

教材設計形式，用何種語言書寫，是否需要放大影印版本，須依衛教族群而定。且必須令病人有詢問問題的機會，並要能確認他們了解所有應該了解的資訊，並鼓勵他們提問。

Tip 8 開始行動


都所有都已備妥，就開始行動吧

Tip 9 評估執行成效

Cost-Saving(通常都會看到成效)，病人安全(ADR)，轉換後的治療反映率與預後差異(但最好是仰賴大型試驗)，病人接受度與滿意度。

Tip 10 分享經驗

最後，將成果與大家分享，發表成果與其他人分享，並促進生物相似藥轉換的推動。



Chang Yen Wu

Completed

Biosimilars: from science to practice in cancer care

Course Administrator

Lizzie Mills

E. Mills

Issue Date

October 19, 2022

UCL

參、心得

在踏入職場後，人生能有機會來到英國研究與生活三個月，實屬非常難得的機會。倫敦作為世界的主流大城之一，鄰近歐洲、美洲與非洲大陸，可以感受與國際間合作的脈動比台灣更為深刻。因台灣少子化，人口越趨高齡，研究重心都趨向高齡照護，然而 CNPI 與世界衛生組織合作，主要關心中、低收入國家的健康政策，其人口結構可能近乎 1/2 為未成年兒童，這些易感族群甚至很可能沒有機會成年，這是生在台灣幸福的我從沒想過的。很高興這次能與同在倫敦進修的李佳雯醫師相見歡，與我分享他在非洲看到的現況，與先進國家提供臨床試驗機會的喜與悲。全球暖化議題，在歐洲也相對於台灣關注且體驗深刻，除了身立熱浪其中外，在與一位服務於 NGO 小兒眼科研究的瑞典藥師 Brecht Ingelbeen 談話中，提到近期 2 位瑞典人於死於登革熱及日本腦炎，深刻體驗到全球暖化對於感染疾病的影響。

在醫院實務方面，醫療系統跨院整合必然會是未來必須具備的條件，特別是在本院將有兩家新分院與許多結盟體系，若能仿照 NHS 系統作為一個整體，採納藥品、共同編修處方集等，將使病患轉診或跨院執行業務更佳順暢。

藥師制度方面，現況英國公立醫院皆隸屬於 NHS 體制，具不同級別藥師給與薪水(公開透明)，並未設有專科考試，但會於應徵工作時即表明工作內容(何種科別與佔比)，資格可透過實務經驗累積或修習大學文憑取得，或許可在不列設藩籬的情況下，同樣達到藥師專科的方式。

本次進修能成行，首先必須感謝鄭靜蘭主任、林文亮副主任給予我出國進修的機會，並特別感謝夏瑩芬學姊提供我研究的單位，給予生活上的支援。還有與我共患難的蔡相德，讓我能快速適應倫敦生活。以及所有幫助過我的家人、師長、同事、朋友。

肆、建議

- 一、將 AWaRe classification 導入現有抗生素管理，檢視各科、全院抗生素使用情形，並擬定對應域值目標。
- 二、考慮未來跨院區整合進用藥品、共同編修處方集。
- 三、擬定生物相似藥轉換計畫，組成評估推動小組，訂定成效分析目標。
- 四、增加藥師 programming 技能與研究基礎量能。
- 五、與國際研究組織保持密切合作，提高台灣醫療國際聲量。