

長期使用口服抗黴菌藥物 Terbinafine 於表淺性 皮膚黴菌症之爭議案例

Longterm Use of Oral Antifungal Terbinafine in a Case of Superficial Dermatophytosis

林瑞宜

台北市立聯合醫院和平院區皮膚科主任

前言

由於台灣全民健保總額制度之架構，加上近年來醫學的發展趨勢，任何醫療行為必須在實證醫學數字證據下，依照正確的診斷，以病人安全為中心之思維，選擇合乎高效益又安全的治療模式。以皮膚常見之表淺性黴菌感染為例，首先在適當的理學檢查及必要時之顯微鏡等輔助檢查來做出正確診斷，依照各類實證醫學證據，病人安全考量及高成本效益之原則下，選擇適當的外用或內服之劑型及較安全又有效之抗黴菌藥物或其他藥劑來治療。在治療過程中，患者的各種反應含療效皆應該審慎追蹤，並確實記錄於病歷上，以供前後比較並做為治療之證據。在此討論之案例中，似乎完全背離這些原則。

個案描述

本會於 96 年 11 月受理信某診所（費用年月 95 年 1 至 8 月）一人 15 案，簡姓病患連續處方每日 1 顆 Lisim(terbinafine

250mg)，連續使用 32 週，且有併用其他同類藥物，其使用理由為皮膚上有色素沉著斑，一直未完全消退，因此繼續處方給藥，連續使用。

爭議審議委員會醫療專家意見

經查病歷記載及相關資料發現雖有膚色異常，但依據其簡單之病歷紀錄，並無法確認其臨床為變色糠疹之診斷。由臨床經驗，雖然變色糠疹常以紅或褐色之臨床表現，但是色素斑並不表示一定是黴菌感染，且變色糠疹之治療非以恢復膚色為目標，亦非口服抗黴菌藥物之充分條件，案經本會審定（97042 會期審結）予以全部駁回。

問題分析

分析一：Lisim 爭議審議分析

依分局別分析 96 年 1 月至 97 年 5 月期間爭議 LISIM TABLETS（醫令代碼:A043575100）之案件共 37 案，其駁回率為 90%，詳如表一。

表一 台北分局 96 年 1 月至 97 年 5 月期間爭議 LISIM TABLETS 之案件

層級別	受理數	審議數	駁回數	駁回率(%)
總計	37	29	26	89.66
不分科	20	20	18	90.00
家醫科	8	2	2	100.00
內科	8	6	6	100.00
皮膚科	1	1	0	0.00

基本上，非皮膚專科的醫師對於表淺黴菌感染之描述、診斷及藥物選擇，其相關知識並不熟悉，尤其是健保局對於口服抗黴菌藥物之相關規定更容易忽略，因此核刪及被駁回之比率自然偏高。

依據全民健康保險藥品給付規定抗黴菌劑 10.6.4 Lamisil (Terbinafine) 規範規定：限 1.手指甲癬及足趾甲癬病例使用，每日 250mg，手指甲癬最長使用六週，足趾甲癬最長使用 12 週，並各在 6 及 12 個月內不得重複使用本品或其他同類口服藥品。2.其他頑固性體癬、股癬、頭癬病例使用，每日一次，最長使用 2 週，治療期間不得併用其他同類藥品。

分析二：依據實證醫學之觀點及現有證據

1. 抗微生物藥物之選擇，必須同時考慮微生物之敏感性及該藥之藥理、藥動及藥效特性等多項因素做參考。在口服的抗黴菌藥物中，terbinafine (即 Lisim) 抑制變色糠疹之病原菌 *Malassezia furfur* 所需之 MIC 為常用藥物中較高者⁽¹⁾，在衛生署所核准之仿單，也未將變色糠疹列為適應症或治療建議項目之一。因

此，除非對於其他藥物過敏或有所禁忌外，並非首選用藥。經評估本案使用 Lisim 並非合理之選擇。

2. 在皮膚表淺黴菌感染中，服藥之期間長短會隨著將黴菌清除(含孢子)之所需要的時間而定。如腳趾甲癬為十二週(另加十二至三十六週之服藥後觀察期，只有少數研究延長到十六週，其效果增加不顯著⁽²⁾)，手指甲癬為六週，而變色糠疹則為二週，所需要之治療時間為最短。本案連續使用 Lisim 長達 32 週並不合理。

3. Terbinafine 在一般常規使用時，其藥物不良反應之發生率約為 10.5%，大部分非屬於嚴重之副作用，有 5.3%需要停藥，至於嚴重的副作用則如血管性水腫，支氣管痙攣或多形性紅斑等水疱症約為 0.046%。⁽³⁾ 至於長期服用 terbinafine 之報告並不多，依 N'Diaye 等學者曾報告 24-48 週長期使用每天 500mg terbinafine 來治療深部之黴菌感染，在 23 名病人之中，有 3 位因為 neutropenia (900-1070/mm³)，1 位因為

AST/ALT 升高到 329/359 UI/L)而中止服藥。(4)

結論及建議

無論是由醫療資源考量，或是由治療效果及病人安全考量，健保局目前對於口服抗黴菌藥物之相關規範應該是合理且應遵循。而醫師在處方時應該加強對於該藥物之認識，詳讀藥品之仿單確實有其必要性，並且應該有較周全之考量，除了本例使用抗黴菌口服藥品時間過長外，最近有時會發現使用肝毒性較強之 ketoconazole 或主要用於深部或全身性之黴菌感染的 fluconazole 來作甲癬的長期治療，這些都與核准之仿單所敘述之適應症不合，確實有所不妥。全民健保局及醫師公會，尤其是醫學會皆應該鼓吹並加強所有醫療人員重視藥物仿單之基本的職業訓練，而藥政管理單位及藥廠也應該適時的依據實證醫學對於仿單做更新充實並公佈。此外並建請健保局針對抗黴菌劑進行病人歸戶之檔案分析(如超長用藥、用藥超過建議治療劑量及病人於不同院所的重複處方)，並將所有異常用藥個案納入追蹤及輔導管理，以保障病人用藥安全，提昇醫療品質。必要時，建請由健保局於適當時機邀請相關醫事團體(如醫學會、藥學會、醫師公會、藥師公會等)，以實證科學原則，研修抗黴菌劑藥物使用期限、建議用量、併用多種同類藥物，或其他禁用藥物之相關治療指引的訂定或更新，提供臨床使用藥物之正確性與合理性，並做為

健保給付之依據，以減少藥物濫用，節省醫療資源，進而維護病人用藥安全。也期待醫事服務機構方面能夠針對抗黴菌劑，應有內部稽核系統，應建立相關掌控機制，進行定期與不定期監控，以防發生異常用藥情形。並加強醫師抗黴菌劑用藥處方之相關知能，能隨時監測並評估病人用藥療效及防止可能衍生的副作用，建立合於規範之處方行為；加強藥師諮詢及衛教宣導專題，提昇病人使用抗黴菌劑的正確知識，減少異常用藥情形。

參考資料

1. Nimura K, Niwano Y, Ishiduka S, Fukumoto R, (2001). Comparison of in vitro antifungal activities of topical antimycotics, launched in 1990s in Japan, *Int J Antimicro Agents* 18: 173–178
2. Glyn E, Evans V, Sigurgeirsson B (1999) Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis *BMJ*. 318: 1031–1035.
3. O'Sullivan DP (1999). Terbinafine: tolerability in general medical practice. *Br J Dermatol* 141 (suppl 56): 21-25.
4. N'Diaye B, Dieng MT, Perez A, et al (2006). Clinical efficacy and safety of oral terbinafine in fungal mycetoma; *Int J Dermat*, 45, 154–157,
5. 全民健康保險藥品給付規定