

計畫編號：MOHW106-CDC-C-114-000105

衛生福利部疾病管制署 106 年委託科技研究計畫

計畫名稱：二線結核病藥物安全主動監測及管理

106 年 度/全 程 研 究 報 告

執行機構：臺北市立萬芳醫院-委託財團法人醫學大學辦理

計畫主持人：江振源

研究人員：余明治、林倬睿、黃伊文、簡順添、李仁智、林翊嫻、
林佩君、陳尚臻、簡慎萱、林美宏、林芷芸、張嚴云、
楊黃琬、游菱虹、周庭珍、顏百笙、雷宛宜

執行期間：106 年 01 月 01 日至 106 年 12 月 31 日

研究經費：參佰萬元

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

摘要	3
ABSTRACT	5
壹、 前言	7
貳、 材料與方法	13
一、 治療啟動表	13
二、 治療監測表	13
三、 嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表	14
四、 資料庫及通報系統	14
五、 聽力監測及心電圖	14
參、 結果	15
一、治療啟動	15
二、治療期間監測	24
三、不良事件通報	26
肆、 討論	28
伍、 結論與建議	28
陸、 參考文獻	29
柒、 圖次	30
附圖一、會議召開情形	30
附圖二、監測系統畫面	30
附圖三、簡易型聽力計操作情形	33
捌、 表次	34
附表 1.1-1.4 第一個月監測數據	34
附表 3.1-3.4 第三個月監測數據	38
附表 4.1-4.4 第四個月監測數據	40

玖、 附錄	42
附件一 治療檢查表	42
附件二 治療啟動表	45
附件三 治療監測表	53
附件四 嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表	58
附件五 填表說明	59
附件六 會議記錄	65

摘要

研究目的：

依據世界衛生組織 2015 出版之結核藥物安全主動監測與管理之執行框架，於台灣 5 個多重抗藥結核診斷與治療中心（臺北醫學大學萬芳醫院、花蓮慈濟醫院、衛生福利部桃園醫院、衛生福利部彰化醫院，衛生福利部胸腔醫院）及其團隊醫院，建立結核藥物安全主動監測及管理之執行框架，針對使用新抗結核藥品、新短程 MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方的抗藥結核個案，系統性地主動監測臨床症狀、實驗室及影像學檢查，以及時處置藥物副作用與不良反應。

研究方法：

建立結核藥物安全主動監測及管理之執行框架，將五個團隊定期主動監測標準化。設計治療啟動表，記錄任何治療啟動時就已經存在的異常，以避免未來與藥物相關的嚴重不良事件相混淆。設計治療監測表，主動監測與記錄發生在治療期間的不良事件。設計資料收集電子資料庫，以便收集與分析嚴重不良事件的資料。設計嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表，建立通報系統，於嚴重不良事件發生時，無論其嚴重程度及是否可歸因於病人接受的任何藥品，都及時通報。評估嚴重不良事件，是否可歸因於病人接受的任何藥品，以確立因果關係。執行過程中，發現治療啟動表、治療監測表、及嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表有不當之處，就進行修改。

研究結果：

本計劃於 IRB 核准後，106 年 5 月始正式納入個案。監測期間共納入

77 位個案，平均年齡為 57.5 歲；男性 56 位(72.7%)、女性 21 位(27.3%)。監測期間共有 56 件(35 位個案，佔 45.5%)藥物不良反應事件通報。嚴重不良事件有 11 件(9 位個案，佔 11.7%)。嚴重不良事件中，以導致住院居多。重度不良事件有 10 件(6 位個案，佔 7.8%)；有 35 件(24 位個案，佔 31.2%)因不良事件導致停藥。由初步資料分析顯示，約有半數個案治療期間會因為藥物副作用會產生各種不同的臨床症狀或檢驗異常，需密切監測變化。在整體不良事件通報中，有 14 位個案致永久停藥，約佔整體個案 18.2%。停用藥物以 kanamycin(7)為最多，其次分別為 cycloserine(3)、ethambutol(3)、pyrazinamide(3)、levofloxacin(1)、linezolid(1)、Para-aminosalicylic acid (Paser)(1)等。

結論及建議：

結核藥物安全主動監測及管理之執行框架已初步建立，但是還需繼續研究治療啟動表、治療監測表、及嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表示否仍有不當之處，以進行修改。期能在計畫完成時，總結 MDR-TB 病人的結核藥物安全主動監測與管理之經驗，以及使用新抗結核藥、新興 MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方的抗藥結核個案，出現藥物不良反應之情形，供防疫政策參採。

關鍵字：結核、藥物安全、主動監測與管理、嚴重不良事件、性別分析

Abstract

Objective

Following WHO's "active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM) framework for implementation", to establish aDSM at five multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) teams of Taiwan MDR-TB Consortium (TMTC) that was established in May 2007 by Taiwan Centers for Disease Control, in order to actively and systematically monitor and manage serious adverse drug events among MDR-TB patients, especially those who are treated with new anti-tuberculosis drugs, shorter MDR-TB regimen and XDR-TB regimen.

Methods

To establish the framework of aDSM, we standardized the active and systemic monitoring of the five MDR-TB teams. We have designed a treatment initiation form, taking WHO sample form into consideration, to record any abnormality at baseline, in order to prevent confusion with adverse serious events that occur during treatment. We have designed a treatment review form to systematically monitor and record all serious adverse events that occur during MDR-TB treatment. We have designed a reporting form of adverse reactions that are serious, or severe, or leading to suspension of anti-TB medicines. We have established a reporting system to report all serious adverse events. We have continued revising these forms when weakness and limitation of the forms were identified.

Results

Case enrollment started in May 2017 after obtaining the approval of IRB. To date a total of 77 patients have been enrolled, in whom 56 (72.7%) were male and 21 (27.3%) female. Their mean age was 57.5 years old. By the end of 31 Oct 2017, 35 (45.5%) patients have 56 adverse events that were either serious, and/or severe, and/or resulting in suspension of at least one anti-tuberculosis drug. Nine (11.7%) patients had experienced 11 serious adverse events (SAEs), in which hospitalization predominant. Six (7.8%) patients had 10 severe AEs by CTCAE classification. 24 (31.2%) patients had 35 AEs that resulted in suspension of anti-TB

drugs, in which 14 (18.2%) patents had at least one anti-TB drugs permanently suspended, including ycloserine(3) 、 ethambutol(3) 、 pyrazinamide(3) 、 levofloxacin(1) 、 linezolid(1) 、 Para-aminosalicylic acid (Paser)(1).

Conclusion

The draft framework of aDSM has been established, but continuous revision based on findings of implementation is still required before a final framework of aDSM is in place.

keywords : tuberculosis 、 drug-safety 、 active monitoring and management 、 serious adverse event

壹、前言

世界衛生組織於 2015 年出版，結核藥物安全主動監測與管理之執行框架 (Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM) Framework for implementation)，針對使用新抗結核藥、新興 MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方的抗藥結核個案，勾畫出主動監測病人安全與及時處理藥物不良反應之基本要項，以偵測、處置與通報疑似及確定之藥害 (drug toxicities)。

Van Deun 設計的多重抗藥結核(MDR-TB)短程治療處方，在孟加拉和一些國家試行，取得高治癒率。2016 年 5 月，世界衛生組織正式推薦 MDR-TB 的短程治療處方。9 個月的 MDR-TB 治療處方包括全程使用高劑量 gatifloxacin (G, Gfx)，clofazimine (C,Cfz)，pyrazinamide (Z, PZA) 和 ethambutol (E, EMB)，並且在強化期輔之以 kanamycin(K, Km), prothionamide (P, Pto), 和 high-dose isoniazid (H, INH)。強化期的治療時間是四個月，如果四月末塗片耐酸性染色鏡檢(smear for acid-fast bacilli)依然陽性，則延長強化期一個月，如果五月末塗片依然陽性，則再延長強化期一個月，至總共最長六個月；持續期的治療時間固定五個月。Van Deun 報告，515 位 MDR-TB 病人接受短程治療處方，435 (84%)治療成功，29 (6%) 死亡，40 (8%) 丟失，7 (1%)失敗，4 (1%)復發。治療成功的比例，高於世界衛生組織歷年年報報告的全球平均 MDR-TB 成功率(約 55%)。

短程治療處方使用高劑量 gatifloxacin，但是國際市場目前缺乏 gatifloxacin，因此世界衛生組織推薦以高劑量 moxifloxacin 取代高劑量 gatifloxacin。推薦劑量是體重 50 公斤以上使用 800mg, 30-50 公斤使用 600mg, 30 公斤

以下使用 400mg (Table 1)。使用劑量高於一般常用的 400mg，使用時間較長，因此，需要系統性地監測與及時處置藥物不良反應。

表 1 多重抗藥結核(MDR-TB)短程治療處方每日劑量

藥	體重		
	Less than 30 kg	30 kg to 50 kg	More than 50 kg
Gatifloxacin	400 mg	600 mg	800 mg
Moxifloxacin	400 mg	600 mg	800 mg
Clofazimine	50 mg	100 mg	100 mg
Ethambutol	800 mg	800 mg	1200 mg
Pyrazinamide	1000 mg	1500 mg	2000 mg
Isoniazid	300 mg	400 mg	600 mg
Prothionamide	250 mg	500 mg	750 mg
Kanamycin	15 mg per kilogram body weight (maximum 1 g)		

†For adults over 59 years of age, the dose will be reduced to 10 mg/kg (max dose 750 mg).

Clofazimine 一般使用於治療癩瘋病 leprosy，較少用於治療結核。近年來的研究報告 Clofazimine 用於治療結核，效果顯著，但會引起皮膚、眼睛、腸胃等不良反應。短程 MDR-TB 治療處方全程使用 clofazimine，因此，也需要系統性地監測 clofazimine 引起的不良反應。

Fluoroquinolones 是治療 MDR-TB 的關鍵藥物，二線針劑(kanamycin, amikacin, capreomycin)輔助 Fluoroquinolones 以減少產生獲得性抗藥。

Fluoroquinolones 抗藥(FQr-MDR)，二線針劑抗藥(SLIr-MDR)，以及

Fluoroquinolones 與二線針劑都抗藥的 MDR-TB (extensively drug resistant

TB, XDR-TB)，治療不易。FQr-MDR 以短程 MDR-TB 處方治療，治療成功率僅 50%。因此，需使用新抗結核藥與創新使用之藥物治療。

Linezolid 和 Meropenem 是廣效抗生素，一般用於治療細菌性感染。近年來的研究顯示，Linezolid 和 Meropenem，用於治療 MDR-TB，也有顯著效果。但是，長期使用 Linezolid，會引起腸胃、視神經和週邊神經毒性不良反應，乳糖酸血症，並且抑制骨髓功能，造成血小板、白血球減少及貧血。Meropenem 屬 carbapenem 類抗生素，可能引起胃腸道反應及誘發癲癇。

Bedaquiline 和 Delamanid 是新抗結核藥，第二期臨床試驗顯示 Bedaquiline 和 Delamanid 都能提高 MDR-TB 病人痰陰轉的比例，且加速痰陰轉，但是 Bedaquiline 和 Delamanid 都還沒有完成第三期臨床試驗。因為治療 FQr-MDR、SLIr-MDR 和 XDR-TB 的藥品數量有限，且效果不佳。因此，世界衛生組織有條件推薦使用 Bedaquiline 和 Delamanid。推薦條件之一即是系統性地主動監測病人安全與及時處理藥物不良反應。

aDSM 之基本要項包括：

- 1、針對使用新抗結核藥品、新短程 MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方的抗藥結核個案，進行系統性地主動監測，以發現藥物不良反應
- 2、及時處置藥物不良反應
- 3、系統性地收集與通報藥物不良反應。

aDSM 有三種執行層級：

- 1、核心 (Core package), 監測與通報所有嚴重不良事件(serious adverse event, SAE)
- 2、進階(Intermediate package): 監測與通報所有嚴重不良事件, 以及特別感興趣的不良事件(adverse event (AE) of special interest)
- 3、高階(Advanced package): 監測與通報所有有臨床意義的不良事件(AE of clinical significance).

世界衛生組織建議, 所有使用新抗結核藥品、新短程 MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方治療抗藥結核個案的醫療機構, 必須執行核心 aDSM, 監測與通報所有嚴重不良事件, 如果資源許可, 則進一步執行進階 aDSM。

嚴重不良事件(SAE)是指導致(1)死亡或危及生命, (2)住院或延長住院時間, (3)持續性或顯著的殘疾, 或(4)先天性異常, 的不良事件。嚴重不良事件包括不立即導致這些結果, 但需要干預以防止它發生的不良事件。

不良事件(AE)是指出現在結核病者治療期間的任何不良的醫學事件, 不良事件不一定與治療使用的藥物有因果關係。表二是世界衛生組織建議的特別感興趣的不良事件。

表 2 特別感興趣的不良事件(adverse event (AE) of special interest)

- Peripheral neuropathy (paraesthesia)
- Psychiatric disorders and central nervous system toxicity (e.g. depression, psychosis, suicidal intention, seizures)
- Optic nerve disorder (optic neuritis) or retinopathy
- Ototoxicity (hearing impairment, hearing loss)
- Myelosuppression (manifested as anemia, thrombocytopenia, neutropenia)

or leukopenia)

- Prolonged QT interval (Fridericia correction)
 - Lactic acidosis
 - Hepatitis (defined as increases in alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) $\geq 5x$ the upper limit of normal (ULN), or increases in ALT or AST $\geq 3x$ ULN with clinical manifestations, or increases in ALT or AST ULN with concomitant increase in bilirubin $\geq 1.5x$ ULN)
 - Hypothyroidism
 - Hypokalaemia
 - Pancreatitis
 - Phospholipidosis
 - Acute kidney injury (acute renal failure).
-

有臨床意義的不良事件是指(1)嚴重，(2)特別感興趣的，(3)導致中斷或改變治療，或(4)其他由臨床醫生判斷為有臨床意義的，不良事件。

執行核心 aDSM，必須在治療開始前，以及治療期間規則地進行臨床和實驗室檢驗。應在開始治療前完成治療啟動表(treatment initiation form)，以記錄任何治療啟動時就已經存在的異常(abnormality)，以避免未來與藥物相關的嚴重不良事件相混淆。治療監測表(treatment review form)則應在病人回診時定期紀錄。發生在兩次回診之間的嚴重不良事件，也需紀錄在治療期間監測表上。

發生嚴重不良事件時，無論其嚴重程度及是否可歸因於病人接受的任何藥品，都要及時通報。

系統性地收集資料的最終目的是評估嚴重不良事件的因果關係。評估嚴重不良事件是否是使用之藥物引起，其出現之頻率，並且希望找出能偵測嚴重不良事件的預警信號(signals)。

aDSM 是因應使用新抗結核藥品、新短程 MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方治療抗藥結核新概念與新作為，世界各國大多還在試行與探索階段。

為加強多重抗藥結核的診斷、治療與管理，CDC 在 2007 年 5 月成立 Taiwan MDR-TB Consortium (TMTC)，包括 5 個多重抗藥結核診斷與治療中心（臺北醫學大學萬芳醫院、花蓮慈濟醫院、衛生福利部桃園醫院、衛生福利部彰化醫院，衛生福利部胸腔醫院）及其團隊醫院構成之 5 個多重抗藥結核團隊，為台灣多重抗藥結核病人提供完整有效的診斷和治療服務，達到高治癒率。台灣管理中的多重抗藥結核病人數，在 2007 年時高達 440 人，2016 年時已降至 168 人。

為治療 FQr-MDR、SLIr-MDR 和 XDR-TB 等困難治療個案，5 個多重抗藥結核團隊使用了 bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, meropenem, moxifloxacin, 二線針劑(second line injectables, SLI)，及其他二線抗結核藥物。因此，於 5 個多重抗藥結核團隊，建立結核藥物安全主動監測及管理之執行框架，針對使用新抗結核藥品、新短程 MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方的抗藥結核個案，系統性地主動監測臨床症狀，實驗室及影像學檢查結果，以及時處置藥物不良反應，有迫切的必要性。

貳、材料與方法

參考世界衛生組織(WHO)2014年出版之 Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis⁽¹⁾以及 2015年出版之結核藥物安全主動監測與管理之執行框架(aDSM Framework for implementation)⁽²⁾，設計治療期間定期主動監測之檢查表，(附件一) 將五個團隊定期主動監測標準化。

參考 WHO 2015年出版之結核藥物安全主動監測與管理之執行框架，設計治療啟動表、治療監測表及嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表三種表單，配合治療檢查表(附件二，附件三，附件四)，藉以掌握病人入團隊前以及開始治療後之狀況。為完成結核結核藥物安全主動監測與管理之執行框架，自 2017年1月1日起，本計畫共召開五次工作會議 (2017.01.14、2017.02.16、2017.03.14、2017.06.20及 2017.09.26)，針對各項表單、資料收集電子資料庫、通報系統之設計等事宜進行討論，並於會議期間針對各項檢驗監測以及聽力變化之監測與處置進行人員培訓，共進行 3次 pilot test。以逐步完成建置監測與管理之執行框架。(附圖一 會議照片)

一、 治療啟動表

旨在掌握病人入團隊前之資訊，需於病人入團隊時完成。內容包含基本資料、過去病史、症狀、治療前痰檢、藥物感受性試驗、治療前血液檢驗、聽力、視力、心電圖、用藥史之監測。(附件二)

二、 治療監測表

旨在掌握病人入團隊後，對抗結核治療之反應以及是否出現藥物不良反應，監測內容包含症狀、治療期間痰檢、藥物感受性試驗、治療期間血液檢驗、聽力、視力、心電圖、以及抗結核藥物與其他藥物之使用。(附件三)

三、 嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表

病人出現嚴重、重度、或導致停藥之不良事件時填寫。若不良反應事件持續，每 30 天填寫一次。不良反應等級判定，以 CTCAE version 4.03 grading system_2010-06-14 版為主⁽³⁾，DAIDS_AE_v2.0 (Nov. 2014)⁽⁴⁾為輔。(附件四)

四、 資料庫及通報系統

依治療啟動表、治療監測表及嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表內容，建置資料收集電子資料庫及通報系統，計畫執行期間持續與疾病管制署楊祥麟簡技討論資料收集電子資料庫及通報系統之設計。初步已完成監測系統架構，計畫執行期間進行多次討論修正及測試，並預於 11 月正式上線。(附圖二、資料庫系統畫面)

五、 聽力監測及心電圖

(一)聽力監測

因 MDR-TB 個案有傳染風險，各醫院聽力檢查室常因感控因素及無負壓隔離設備，在治療之初個案痰抹片及培養陽性情形下，多半拒絕個案至聽力檢查室檢查。但 MDR-TB 個案治療初期，因使用二線針劑治療，必須密切監測聽力變化，故本計畫搜尋/比較其他國家監測聽力方式後，新增簡易型聽力監測，以強化 MDR-TB 聽力監測的能力，以減少病人聽力喪失之風險。至今各 MDR-TB 團隊護理師或助理皆可利用簡易型聽力計監

測病患聽力變化。(附圖三、聽力計使用情形)

(二) 心電圖

QT 會受心跳快慢影響，需要對心跳進行校正。一般心電圖機器常未清楚標示校正公式，但經常是使用 Bazett's formula。許多研究指出 Bazett's formula 在心跳較快和較慢時，都有不當校正的情形，WHO 因此推薦以 Fridericia's formula 校正⁽⁵⁾。本研究強調宜以 Fridericia's formula 校正 QT (QTcF)

參、 結果

本計畫執行期間為 106 年 1 月 1 日至 12 月 31 日，於 106 年 5 月 17 日始通過 TMU-JIRB 審查。截至 106 年 10 月 31 日共納入 77 位個案。為了解個案基本狀況，計畫設計「治療啟動表」調查個案治療之初的基本情形。包含個案之基本特性、身體症狀、痰液報告、藥敏報告、用藥史、檢驗報告、聽力、視力檢測及心電圖等資料。在治療期間，則以「治療監測表」來監測期藥物不良反應的症狀、檢驗數據、用藥等情形。治療期間如有產生藥物不良反應導致停藥，則填寫「藥物不良反應事件通報表」。依據資料分析結果茲分述如下：

一、治療啟動

(一)基本特性

77 位個案為 MDR/RR-TB 個案，平均年齡為 57.5 歲；男性 56 位 (72.7%)、女性 21 位(27.3%)。平均 BMI 為 20.9。納入個案中多為肺結

核 74 位(96.1%)；結核病治療史：新個案有 57 位(74.0%)、失落個案有 16 位(20.8%)、失敗個案有 4 位(5.2%)。其中 42 位個案未曾治療，30 位個案曾以一線藥物治療(佔 39.0%)。抽菸個案有 17 位(22.1%)、曾經抽菸個案有 23 位(29.9%)、無抽菸個案有 37 位(48.1%)。喝酒個案 11 位(14.3%)、曾經喝酒個案有 14 位(18.2%)、無抽菸個案有 52 位(67.5%)。52 位個案有過去病史(67.5%)，包含 COPD、DM、心血管疾病、痛風等。詳細數據如 Table 1。

Table 1. Characteristics of patients (N=77)

Characteristics	Mean(SD), Range	N(%)
Age (years)	57.5(17.6), 14-95	
Sex		
female		21(27.3)
male		56(72.7)
BH	1.63(0.9), 1.40-1.83	
BW	55.6(11.7), 28-80	
BMI Body Mass Index (kg/m ²)	20.9(3.69), 10.9-28.2	
Type of case		
Pulmonary TB		74(96.1)
Extra pulmonary TB		1(1.3)
Both		2(2.6)
History of Treatment		
New		57(74.0)

Relapse	16(20.8)
After failure	4(5.2)
After default	0
TB treatment before current episode	
No	42(54.5)
First line drugs	30(39.0)
Second line drugs	5(6.5)
Smoking	
No	37(48.1)
Ever	23(29.9)
Yes	17(22.1)
Alcoholism	
No	52(67.5)
Ever	14(18.2)
Yes	11(14.3)
Past medical conditions/events	
None	25(32.5)
Yes	52(67.5)

(二) 身體症狀

此部分依據 CTCAE version 4.03 grading system，篩選出結核病藥物不良

反應常見症狀約 20 餘項。評估者亦可依照 CTCAE version 4.03 grading system 來評估症狀之嚴重程度，並做記錄。除了意識無法清楚表達或心智功能有缺損個案，多數個案於用藥之初無不良反應之症狀或僅有輕微之症狀(多在 Grade 2 以下)。詳細數據如 Table 2。

Table 2. Characteristics of patients - Baseline Symptoms (N=77)

Symptoms	NA*	未評估	No	Yes (N, %)*			
				CTCAE grading			
				1	2	3	4
Fever		1(1.3)	68(87.1)	8(10.4)			
Tinnitus	1(1.3)		71(92.2)	4(5.2)	1(1.3)		
Vestibular disorder (dizziness, imbalance, nausea)	1(1.3)		71(92.2)	5(6.5)			
Blurred vision	1(1.3)		69(89.6)	6(7.8)		1(1.3)	
Photophobia	1(1.3)		75(97.4)	1(1.3)			
Abdomen distension/pain			74(96.1)	3(3.9)			
Nausea/vomiting			68(88.3)	9(11.7)			
Dyspesia, anorexia			67(87.0)	8(10.4)	2(2.6)		
Fatigue/malaise			60(77.9)	17(22.1)			
Flu like symptoms			76(98.7)	1(1.3)			
Skin rash/pruritus			63(81.8)	11(14.3)	3(3.9)		
Hyperpigmentation of skin			75(97.4)	1(1.3)	1(1.3)		
Arthralgia			72(93.5)	4(5.2)		1(1.3)	
Headache			76(98.7)	1(1.3)			
Neuralgia			76(98.7)	1(1.3)			
Paraesthesia/ (peripheral neuropathy)			77(100)				
Anxiety/depression			71(92.2)	5(6.5)	1(1.3)		
Euphoria/mania			76(98.7)	1(1.3)			
Suicidal ideation/attempt			77(100)				
Delusion/psychosis			77(100)				
Seizure			77(100)				
Other_____			77(100)				

* NA(Unable to evaluate)無法評估：意識無法清楚表達或心智功能有缺損的個案(失智或臥床)

* Severity By CTCAE version 4.03 grading system(1 mild,2 moderate, 3 severe, 4 life threatening)

(三)痰液報告及藥敏

為結合個案管理，「治療啟動表」中亦納入痰液報告及藥敏結果。並記錄分生檢驗及定序分析報告，藉以了解個案治療之初之基本狀況。分析資料如 Table 3.

Table 3. Sputum examination-baseline (N=77)

Characteristics	N(%)
Sputum smear	
Negative	32(41.6)
4+	11(14.3)
3+	5(6.5)
2+	6(7.8)
1+	18(23.4)
scanty	4(5.2)
Not done	1(1.3)
Sputum culture	
negative	
positive	
Xpert	
Yes	35(45.5)
RMP resistant	27(35.1)
No	41(53.2)
LPA first line	
Yes	66(85.7)
INH resistant	37(48.1)

INH sensitivity	25(32.5)
RMP resistant	64(83.1)
PZA resistant	3(3.9)
PZA sensitivity	16(20.8)
No	10(13.0)
LPA second line	
Yes	75(97.4)
FLQ resistant	6(7.8)
FLQ sensitivity	67(87.0)
SLIDs* resistant	5(6.5)
SLIDs sensitivity	66(85.7)
No	1(1.3)
First line DST	
Yes	74(96.1)
INH-R(Low level)	20(26.0)
INH-R(High level)	26(33.8)
INH-S	24(31.2)
RIF-R	65(84.4)
RIF-S	5(6.5)
EMB-R(Low level)	20(26.0)
EMB-R(High level)	8(10.4)
EMB-S	42(54.5)
SM-R(Low level)	9(11.7)
SM-R(High level)	11(14.3)
SM-S	50(64.9)
PZA-R	10(13.0)
PZA-S	36(46.8)

Second line DST

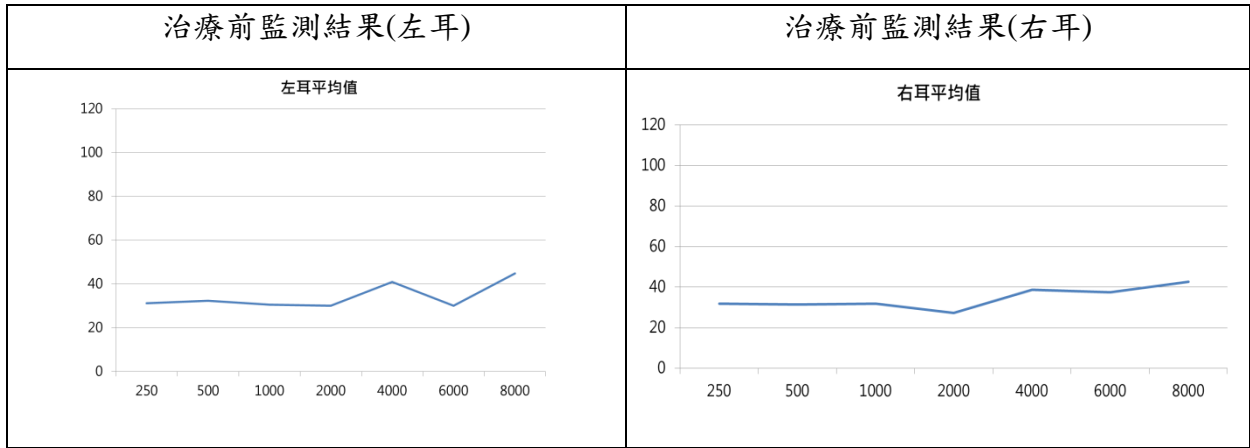
Yes	55(71.4)
KM-R	4(5.2)
AMK-R	4(5.2)
CAP-R	3(3.9)
Ofloxacin-R	2(2.6)
Levofloxacin-R	2(2.6)
Moxifloxacin-R	2(2.6)
Gatifloxacin-R	0
Ethionamide-R	5(6.5)
PAS-R	2(2.6)
Cycloserine-R	35(45.5)
Rifabutin-R	35(45.5)
Clofazimine	1(1.3)
Linezolid	1(1.3)

*R, resistant; S, susceptible; SLIDs (Second line injectable drugs): AMK, CAP, KAN

(四)聽力報告

由簡易聽力監測資料發現，約有 3 成個案在治療之初即有聽力異常情形 (Table 4)。但整體數據來看，異常情形在 CTCAE Grade 2 以下。

監測頻率由 250Hz 至 8000Hz，監測結果如下圖：



頻率(Hz)	250	500	1000	2000	4000	6000	8000
左耳平均值	31.2	32.3	30.5	30	40.9	30	44.8
右耳平均值	31.9	31.5	31.9	27.3	38.8	37.5	42.7

Table 4. Audiogram-baseline (N=77)

判讀	監測結果(L)N(%)	監測結果(R) N(%)
正常	26(33.8)	26(33.8)
異常	28(36.4)	27(35.1)
未檢查	17(22.0)	18(23.4)
無法評估	6(7.8)	6(7.8)

*異常標準: 連續 2 個頻率 \geq 35dB. By CTCAE version 4.03 grading system

(五)檢驗報告

治療啟動時，檢驗報告數值如 Table 5。約有 40%個案治療之初即有尿酸高的情形。約有 2 成個案 Glucose、HbA1c 異常。

Table 5. Lab data-baseline (N=77)

檢驗項目	檢驗結果(Mean)	正常	異常	未檢查
Hepatitis B (HbsAg)		Negative(84.4)	Positive(14.3)	1
Hepatitis C (Anti-HCV)		Negative(87.0)	Positive(10.4)	2
Pregnancy test		Negative(10.4)		69
HIV		Negative(92.2)	Positive(1.3)	
WBC	7.13 (10^3 /ul)	63(81.8)	12(15.6)	2

檢驗項目	檢驗結果(Mean)	正常	異常	未檢查
Hb	12.4 (g/dl)	67(87.0)	8(10.4)	2
Platelet	264 (10 ³ /ul)	67(87.0)	8(10.4)	2
GOT	35 UL	64(83.1)	13(16.9)	
GPT	26 UL	65(84.4)	12(15.6)	
Bilirubin Total	0.56 (mg/dl)	71(92.2)	5(6.5)	1
BUN	18 (mg/dl)	66(85.7)	11(14.3)	
Creatinine	1.27 (mg/dl)	64(83.1)	13(16.9)	
Creatinine clearance	86 (mL/min/1.73 m ²)	66(85.7)	11(14.3)	
Uric acid	9 (mg/dl)	45(58.4)	31(40.3)	1
Glucose (random)	130 (mg/dl)	45(58.4)	18(23.4)	14
HbA1c	6.5 %	37(48.1)	17(22.1)	22
Potassium	mmol/L	59(76.5)	10(13.0)	8
Thyroid function (TSH)	uIU/ml	55(71.4)	6(7.8)	16
Thyroid function (Free T4)	ng/dl	52(67.5)	5(6.5)	20
Albumin (optional)	(g/dl)	20(26.0)	7(9.1)	50
lactic acid (optional)	(mg/dl)	2(2.6)		75
lipase (optional)	U/L	2(2.6)	1(1.3)	74
CD4 (optional)	μl		2(2.6)	75
Other _____				

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

*Pregnancy test: age15-49. HIV: age≥15

*lactic acid, lipase (optional): if on **linezolid**.

*CD4 (optional): if HIV positive.

(六)視力檢測及心電圖

治療初期視與心電圖檢測如 Table 6.

Table 6. Visual test and ECG

檢驗項目	檢驗結果	正常	異常	未檢查	無法評估
左眼視力 (mean, range)	0.7				
右眼視力(mean, range)	0.7				
辨色力		45(58.4)	3(3.9)	23(29.9)	5(6.5)
Heart rate	81/bpm				

QT	375	55(71.4)	1(1.3)	21(27.2)
QTcF	433	45(58.4)	10(13.0)	22(28.6)

* Audiogram 針劑使用期間每個月監測，停藥後三個月監測一次。

*如果用 bedaquiline, delamanid 開始治療用藥前檢查一次，用藥後 24 小時再檢查一次。治療第一個月和第二個月每兩檢查一次。

*QT 異常標準: 由專科醫師判定異常或 QTcF >450ms

(七)用藥史

目前納入 77 位個案，目前皆在治療中。由目前所收集資料顯示，在治療啟動時，有 8 位個案於治療的第一個月即出現不良反應，有暫停使用藥物情形。藥物分別為：EMB、KM、CS、PZA、TBN。有 2 位個案因不適藥物劑量或頻率有做調整。26 位個案(33.8%)於治療之初即有併用其他藥物。多為 DM、COPD、心血管疾病、腸胃用藥、精神科藥物等。

二、治療期間監測

目前納入 77 位個案，目前皆在治療中。監測項目及頻率依據治療檢查表進行。有 65 位個案完成 M1 監測、50 位個案完成 M2 監測、28 位個案完成 M3 監測、10 位個案完成 M4 監測、4 位個案完成 M5 監測。治療期間監測包含個案之檢驗數據、聽力、視力、心電圖檢查及用藥情形數據。分析數據如附表。

(一) 用藥情形

監測期間因副作用調整藥物劑量或頻率，分析數據如下表：

監測期間*	調整劑量或頻率個數	停藥*/個數
治療啟動(M0)	2	8
第一個月(M1)	5	14

第二個月(M2)	3	13
第三個月(M3)	3	5
第四個月(M4)	0	3
第五個月(M5)	0	2

*M0-M5: Month

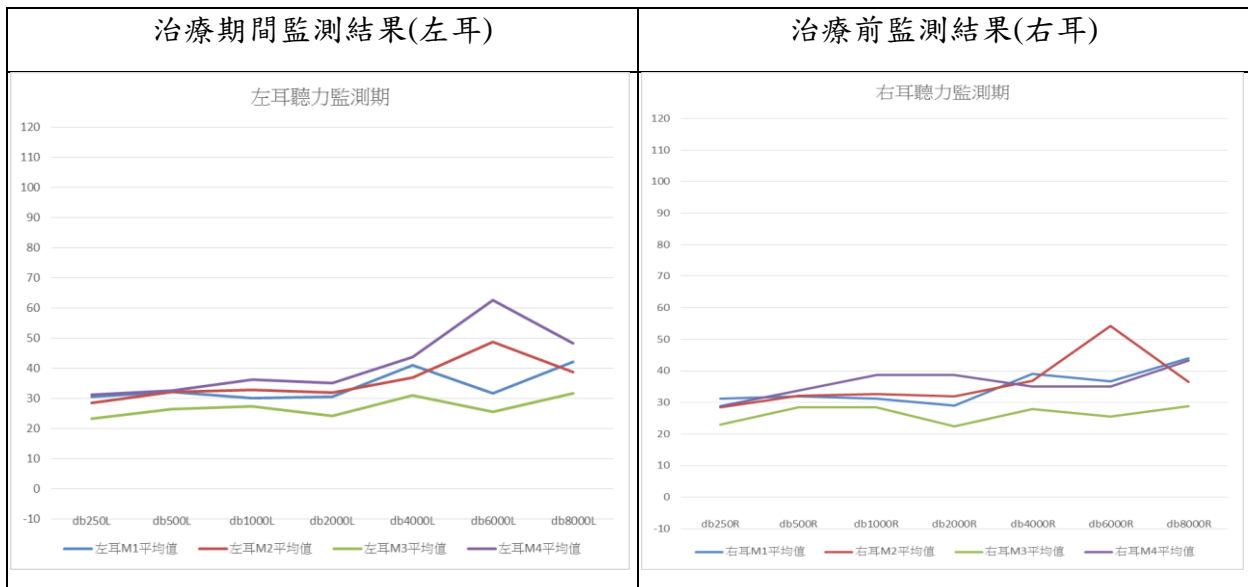
* 停藥：暫時或永久停藥

(二) 檢驗數據

監測期間檢驗數據如附表 1.1-4.4。

(三) 聽力監測

監測期間聽力變化如下圖所示。由曲線的變化可以了解，個案在啟動治療後，因為藥物治療高頻的聽力會產生變化。



頻率(Hz)	250	500	1000	2000	4000	6000	8000
左耳 M1 平均值	30.4	32.0	30	30.6	41	31.7	42.2
左耳 M2 平均值	28.5	32.2	32.7	31.9	36.8	48.8	38.6
左耳 M3 平均值	23.2	26.5	27.4	24.1	30.9	25.6	31.6

左耳 M4 平均值	31.3	32.5	36.3	35	43.8	62.5	48.3
右耳 M1 平均值	31.2	32	31.3	29.1	39.0	36.7	44
右耳 M2 平均值	28.5	32.2	32.7	31.9	36.8	54.2	36.6
右耳 M3 平均值	22.9	28.5	28.5	22.4	27.9	25.6	28.8
右耳 M4 平均值	28.8	33.8	38.8	38.8	35	35	43.3

*M0-M5: Month

(四) 視力及心電圖

監測期間視力及心電圖檢驗數據如附表 1.4、2.4、3.4、4.4。

三、不良事件通報

本計畫設計「嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表」，如個案於治療期間產生不良反應 CTCAE 在 Grade 3 以上，或有嚴重，導致停藥之不良反應時填寫(填表說明如附件)。計畫執行期間產生之不良事件分析如表：

Table 7. Analysis of adverse reaction (N=56)

Adverse reaction	N(%)Event	N(%)Patient
Serious AEs(嚴重)*	11(19.6%)	9 (11.7%)
死亡	0	0
危及生命	0	0
導致住院	8(14.3%)	7 (9.1%)
導致延長住院時間	2(3.6%)	1 (1.3%)
永久殘疾	1(1.8%)	1 (1.3%)
先天畸型	0	
Severe AE(重度)	10(17.9%)	6 (7.8%)
Stop medicine(導致停藥)	35(62.5%)	24 (31.2%)
暫時停藥	16 (28.6%)	11 (14.3%)
永久停藥	19 (34.0%)	14 (18.2%)

*AE, adverse reaction

於本計劃監測期間共有 56 件(35 位個案，佔 45.5%)藥物不良反應事件通報。嚴重不良事件有 11 件(9 位個案，佔 11.7%)。嚴重不良事件中，以導致住院居多。其臨床症狀分為皮膚脫屑嚴重、腳踝紅腫不適、聽力損傷、急性腎衰竭、Creatinine 值異常、噁心嘔吐、頭暈、胃痛、盜汗、腹痛、腹脹、疲憊、意識不清、昏眩、全身無力、血糖值異常、情緒不穩、噁心嘔吐、肝指數異常、血壓異常、下肢水腫、Hb/RBC 指數過低、體重下降、食慾不振、下肢水腫等。

重度不良事件有 10 件(6 位個案，佔 7.8%)。其臨床症狀為腎功能、Cr 異常，視力模糊、皮疹、食慾下降、嘔吐、倦怠、QTc 值異常、Hb 值異常、肝功能異常、聽力異常、耳鳴等。其中有 35 件(24 位個案，佔 31.2%)為因不良事件導致停藥。其中 16 件(11 位個案，佔 14.3%)為暫時停藥。其原因為頭暈、記憶喪失、視力模糊、心電圖檢查 QT Prolong、食慾不振、噁心、嘔吐、疲倦、肝指數高、意識混亂、跌倒、肌肉痠痛、睡眠差、情緒差、耳鳴、聽力異常、尿酸異常、關節疼痛、腹瀉、Hb 低、嚴重過敏反應、GOT, GPT, Bil 值異常、行為怪異，突然有騷擾行為等。由初步資料分析顯示，約有半數個案治療期間會因為藥物副作用會產生各種不同的臨床症狀或檢驗異常，需密切監測變化。

在整體不良事件通報中，有 14 位個案致永久停藥，約佔整體個案 18.2%。停用藥物以 kanamycin(7)為最多，其次分別為 cycloserine(3)、ethambutol(3)、pyrazinamide(3)、levofloxacin(1)、linezolid(1)、Para-aminosalicylic acid (Paser)(1)等。

肆、 討論

結核藥物安全主動監測及管理之執行框架已初步建立，但是治療啟動表、治療監測表、及嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表，還需繼續研究是否仍有不當之處，做進一步修改。

(一) 檢驗數據

本計畫為依據 2014 年 Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 及 2015 WHO (aDSM) Framework for implementation 初次建立藥物安全主動監測及管理之執行框架。未來可再依據監測不良事件，做檢驗及檢查項目之調整。

(二) 聽力

考量操作方便性，目前採簡易型聽力監測。檢測地點為開放空間，會因環境因素有數據的誤差。目前臨床人力有限，若未來納入常規監測，需再考量人力及檢測空間。

(三) 心電圖

各醫院儀器不同，QTc 需經校正。建議宜以 Fridericia's formula 校正 QT (QTcF)。個案檢測時需做校正。

(四) 各項表格及資料庫

本計畫為依據 2015 WHO (aDSM) Framework for implementation)初次建立藥物安全主動監測及管理之執行框架。可再因實際狀況做調整及修正。

伍、 結論與建議

本年度已建立結核藥物安全主動監測及管理之執行框架，治療啟動表、治

療期間監測表、重度、導致停藥之不良事件通報表皆已設計完成、資料收集電子資料庫已完成正式上線。團隊持續依計畫納入個案中，期未來能再進一步分析 MDR-TB 病人的結核藥物安全主動監測與管理之經驗，以及使用新抗結核藥、新興 MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方的抗藥結核個案，出現藥物不良反應之情形，供防疫政策參採。

陸、 參考文獻

1. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2014.
2. World Health Organization. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM) Framework for implementation 2015.
3. U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) ,Version 4.032010.
4. Division of AIDS National Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health US Department of Health and Human Services. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (Version 2.0) 2014.
5. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, et al. *Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease.* 2016;5(6):e003264. doi:10.1161/JAHA.116.003264..

柒、圖次

附圖一、會議召開情形



附圖二、監測系統畫面

➤ 由初次填表點選→「治療啟動表」。再次填表→「治療監測表」。

Browser address bar: https://tb.cdc.gov.tw/slow/main_hosp.asp

Navigation menu: 重新登錄 | 公文請閱 | 預覽查詢 | 疫情通報 | 個案管理 | 管理清單 | 院內品管 | 全面品管 | 治療績效 | 病床通報 | 傳染病醫療網 | 回公佈欄 | 聯繫窗口 | 通報清單 | 健保專案 | 基因診斷 | 抗藥監測 | 查疫監測 | 銷案清單 | 醫事人力 | 病床統計 | 公共衛生專區

抗藥性結核病醫療照護體系入口

《就醫照護日誌》·《住出院管理》·《外科手術管理》·《追蹤複查管理》·《抗藥資料管理》·《病史討論及決議》·《副作用評估》·《藥物不良事件通報》

個案編號 (修改)	治療前體重	團隊收案日期	所屬團隊	照顧院所	TB 分類	TB 肺外種類	病人分類	系統錄案日期	初次填表 (開發中)	再次填表 (開發中)
TEST0701 ★	76	2017/6/5	1301200010	9901180000	肺結核		新病人	2017/6/6	初次填表	再次填表
TEST0701 ★	73	2015/12/3	0	9901121111	肺外結核	淋巴結核	復發	2015/12/11	初次填表	再次填表
TEST0701 ★	76	2015/12/2	0	9901179999	肺結核			2015/12/11	初次填表	再次填表
TEST0701 ★	60	2011/6/30	1301200010	0001180000	肺內外合併結核	粟粒狀結核	初次治療失敗	2011/5/19	初次填表	再次填表

【TEST0701 (新增一筆個案, 姓名: 齊大聖)】

通報登記日: 原住民	本單位由系統代人地段負責人管理	性別: 生日	本單位由系統代人地段負責人管理
收案團隊代碼 ※	請選擇	系統錄案日期	2017/11/8
所屬照顧院所代碼 ※	選擇	團隊收案日期 ※	選擇 清除
TB 分類 ※	<input checked="" type="radio"/> 肺結核 <input type="radio"/> M.BCG	<input type="radio"/> 肺外結核 <input type="radio"/> M.bovis	<input type="radio"/> 肺內外合併結核
	<input type="radio"/> 結核性腦膜炎 <input type="radio"/> 肺外結核	<input type="radio"/> 骨及關節結核 <input type="radio"/> 肺外結核	<input type="radio"/> 泌尿及生殖結核 <input type="radio"/> 肺外結核 <input type="radio"/> 皮膚及眼睛結核 <input type="radio"/> 肺外結核

➤ 治療啟動表-包含基本資料、過去病史、症狀、痰液報告、用藥史等。

治療啟動表(Treatment initiation form)

[《就醫照護日誌》](#) · [《住出院管理》](#) · [《外科手術管理》](#) · [《追蹤稽查管理》](#) · [《抗藥資料管理》](#) · [《病史討論及法規》](#) · [《副作用評估》](#) · [《藥物不良事件通報》](#) · [《回上一頁》](#) 列印

【電腦編號：2944 姓名：齊大聖】

填表日期	2017/11/8	團隊代碼	1301200010	團隊序號	001
結核病總編號	09772723	研究編號	2017T001		
入團日期	2017/6/5	二線藥開始日			
生日	2010/7/31	年齡	7歲		
性別	女				
身高	178 公分	體重	76 公斤	BMI	24
TB 分類	肺結核				
病人分類	新病人				
抗藥類別					
抽煙	<input checked="" type="radio"/> 否 <input type="radio"/> 曾經，填表前已戒煙 <input type="radio"/> 是，仍抽煙				
喝酒	<input checked="" type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 曾經，填表前已戒酒 <input type="radio"/> 是，仍喝酒				

重新登錄	公文請問	預警查詢	疫情通報	個案管理	管理清單	院內品管	全面品管	治療績效	病床通報	傳染病醫療網
回公布欄	診察窗口	通報清單	健保專案	基因診斷	抗藥監測	查痰監測	銷案清單	醫事人力	病床統計	公共衛生專區

喝酒 無 曾經，填表前已戒酒 是，仍喝酒

過去疾病史
Symptoms
Sputum examination
Xpert
LPA first line
LPA second line
結核菌藥物分子檢測抗藥位點報告
傳統藥敏 一線藥
傳統藥敏 二線藥
檢驗報告
Audiogram
Visual test

➤ 治療監測表

重新登錄	公文調閱	預覽查詢	疫情通報	個案管理	管理清冊	院內品管	全面品管	治療績效	病床通報	傳染病醫療網
回公布欄	聯繫窗口	通報清單	健保專案	基因診斷	抗藥監測	查痰監測	銷案清單	醫事人力	病床統計	公共衛生專區

治療期間監測表(Treatment review form)

《就醫照護日誌》·《住出院管理》·《外科手術管理》·《追蹤複查管理》·《抗藥資料管理》·《病史討論及決議》·《副作用評估》·《藥物不良事件通報》·《回上一頁》 列印

研究編號	治療前體重	團隊收案日期	所屬團隊	照顧院所	TB 分類	TB 肺外種類	病人分類	系統錄案日期
20170110	76	2015/12/2	0	9901179999	肺結核			2015/12/11

個案編號	填表日期 (修改)	體重	異動日	異動者
個案尚無任何記錄				

【電腦總編號：2698 姓名：齊大聖】

填表日期	2017/11/8	研究編號	20170110
結核病總編號	09772723	體重(公斤)	51 公斤
抽煙	<input type="radio"/> 否 <input type="radio"/> 曾經，填表前已戒煙 <input type="radio"/> MDRTB開始治療時仍抽煙，但已停止(>=7天) <input type="radio"/> 是，仍抽煙		
喝酒	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 曾經，填表前已戒酒 <input type="radio"/> 是，仍喝酒		

Symptoms

Sputum examination

檢驗報告

重新登錄	公文調閱	預覽查詢	疫情通報	個案管理	管理清冊	院內品管	全面品管	治療績效	病床通報	傳染病醫療網
回公布欄	聯繫窗口	通報清單	健保專案	基因診斷	抗藥監測	查痰監測	銷案清單	醫事人力	病床統計	公共衛生專區

填表日期	2017/11/8	研究編號	20170110
結核病總編號	09772723	體重(公斤)	51 公斤
抽煙	<input type="radio"/> 否 <input type="radio"/> 曾經，填表前已戒煙 <input type="radio"/> MDRTB開始治療時仍抽煙，但已停止(>=7天) <input type="radio"/> 是，仍抽煙		
喝酒	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> 曾經，填表前已戒酒 <input type="radio"/> 是，仍喝酒		

Symptoms

Sputum examination

檢驗報告

Audiogram

Visual test

ECG

結核藥物

其他藥物

➤ 藥物不良事件通報管理

重新登錄	公文調閱	預覽查詢	疫情通報	個案管理	管理清冊	院內品管	全面品管	治療績效	病床通報	傳染病醫療網
回公布欄	聯繫窗口	通報清單	健保專案	基因診斷	抗藥監測	查痰監測	銷案清單	醫事人力	病床統計	公共衛生專區

藥物不良事件通報管理

《新增一篇：藥物不良事件通報》·《回上一頁》

個案姓名	通報日期	是否第一次通報	事件種類	事件開始日	事件結束日	不良事件處理	處置後結果	顯示通報	通報者
齊大聖	2017/08/18	是	嚴重且導致停藥	2017/8/18				內容	楊祥麟
齊大聖	2017/08/18		嚴重且導致停藥	2017/8/2				內容	陳貴鼎
齊大聖	2017/08/18	否	重度	2017/8/3	2017/8/4			內容	楊祥麟
齊大聖	2017/08/15	否	嚴重	2017/8/2	2017/8/8			內容	陳貴鼎
齊大聖	2017/08/15	否	嚴重	2017/8/10	2017/8/11	不清楚	不清楚	內容	楊祥麟
齊大聖	2017/08/01	是	嚴重	2017/7/1	2017/8/1			內容	楊祥麟
齊大聖	2017/08/01	否	嚴重	2017/8/2	2017/8/4			內容	楊祥麟
齊大聖	2017/08/01	否	重度	2017/6/2	2017/6/22			內容	陳貴鼎
齊大聖	2017/08/01	否	嚴重	2017/7/1	2017/7/27			內容	陳貴鼎
齊大聖	2017/08/01	否	重度	2017/8/4	2017/8/4	不清楚	已復原	內容	楊祥麟
齊大聖	2017/05/03		嚴重	2017/4/1	2017/5/16			內容	楊祥麟

附圖三、簡易型聽力計操作情形



捌、 表次

附表 1.1-1.4 第一個月監測數據

Supplement Table 1.1 Characteristics of patients-M1 Symptoms (N=65)

Symptoms	NA* 未評估	No	Yes (N, %)* Grading by CTCAE			
			1	2	3	4
Fever	3(4.6)	61(93.8)	1(1.5)			
Tinnitus		54(83.1)	10(15.4)	1(1.5)		
Vestibular disorder (dizziness, imbalance, nausea)		56(86.2)	6(9.2)	2(3.1)	1(1.5)	
Blurred vision		59(90.8)	5(7.7)	1(1.5)		
Photophobia		64(98.5)	1(1.5)			
Abdomen distension/pain		61(93.8)	4(6.2)			
Nausea/vomiting		51(78.5)	11(16.9)	2(3.1)	1(1.5)	
Dyspesia, anorexia		51(78.5)	11(16.9)	2(3.1)	1(1.5)	
Fatigue/malaise		47(72.3)	15(23.1)	2(3.1)	1(1.5)	
Flu like symptoms		63(96.9)	1(1.5)	1(1.5)		
Skin rash/pruritus		55(84.6)	7(10.8)	1(1.5)	2(3.1)	
Hyperpigmentation of skin		58(89.2)	7(10.8)			
Arthralgia		58(89.2)	5(7.7)	1(1.5)	1(1.5)	
Headache		65(100)				
Neuralgia		63(100)	2(3.1)			
Paraesthesia/ (peripheral neuropathy)		64(98.5)	1(1.5)			
Anxiety/depression		58(89.2)	6(9.3)	1(1.5)		
Euphoria/mania		64(98.5)		1(1.5)		
Suicidal ideation/attempt		65(100)				
Delusion/psychosis		65(100)				
Seizure		65(100)				
Other <u>paradoxical response</u>	64(98.5)			1(1.5)		
Other <u>腎功能異常</u>	64(98.5)				1(1.5)	
Other <u>chest distress</u>	64(98.5)		1(1.5)			
Other <u>Insomnia</u>	64(98.5)	1(1.5)				
Other <u>雙腳水腫</u>	64(98.5)		1(1.5)			

* NA(Unable to evaluate) 無法評估：意識無法清楚表達或心智功能有缺損的個案(失智或臥床)

* Severity By CTCAE version 4.03 grading system(1 mild,2 moderate, 3 severe, 4 life threatening)

Supplement Table 1.2 Audiogram_M1 (N=65)

判讀	監測結果(左耳)N(%)	監測結果(右耳) N(%)
正常	22(33.9)	23(35.4)
異常	27(41.5)	26(40.0)
未檢查	13(20.0)	13(20.0)
無法評估	3(4.6)	3(4.6)

*異常標準：連續 2 個頻率 \geq 35dB. By CTCAE version 4.03 grading system

Supplement Table 1.3 Lab data-M1 (N=65)

檢驗項目	檢驗結果(Mean)	正常	異常	未檢查
Pregnancy test				65
HIV		Negative(6.2)	Positive(0)	61
WBC	7.13(10 ³ /ul)	50(76.9)	10(15.4)	4
Hb	12.07(g/dl)	30(46.2)	29(44.6)	5
Platelet	238(10 ³ /ul)	55(84.6)	5(7.7)	4
GOT	47 UL	49(75.4)	12(18.5)	3
GPT	30 UL	54(83.1)	8(12.3)	2
Bilirubin Total	0.55(mg/dl)	52(80.0)	3(4.6)	10
BUN	18.8(mg/dl)	49(75.4)	10(15.4)	5
Creatinine	1.18(mg/dl)	46(70.8)	15(23.1)	3
Creatinine clearance	80.21(mL/min/1.73 m ²)	42(64.6)	9(13.8)	13
Uric acid	8.49(mg/dl)	23(35.4)	28(43.1)	14
Glucose (random)	123(mg/dl)	30(46.2)	9(13.8)	26
HbA1c	7.2%	4(6.2)	6(9.2)	54
Potassium	3.9 mmol/L	40(61.5)	5(7.7)	19
Thyroid function (TSH)	3.13uIU/ml	14(21.5)	5(7.7)	45
Thyroid function (Free T4)	2.30ng/dl	15(23.1)	4(6.2)	45
Albumin (optional)	3.44(g/dl)	7(10.8)	3(4.6)	55
lactic acid (optional)	0(mg/dl)			65
lipase (optional)	0U/L			65
CD4 (optional)	0μl			65
Other <u>Bilirubin D</u>	0.21(mg/dl)	1(1.5)		64
Other <u>Ca</u>	8.7(mg/dl)		1(1.5)	64
Other <u>Mg</u>	1.9(mg/dl)	1(1.5)		64

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

*Pregnancy test: age15-49. HIV: age≥15

*lactic acid, lipase (optional): if on **linezolid**.

*CD4 (optional): if HIV positive.

Supplement Table 1.4 Visual test and ECG M1(N=65)

檢驗項目	檢驗結果	正常	異常	未檢查	無法評估
左眼視力	0.8			39(60.0)	3(4.6)
右眼視力	0.9			39(60.0)	4(6.2)
辨色力		36(55.4)	2(3.1)	24(36.9)	3(4.6)
Heart rate*	80/bpm	35(53.8)	7(10.8)	22(33.8)	
QT	375	40(61.5)	1(1.5)	22(33.8)	
QTcF	436	33(50.8)	8(12.3)	22(33.8)	
QTcF >500ms			1(1.5)		
Heart rate	79/bpm	2(3.1)			
QT	415	1(1.5)	1(1.5)		
QTcF	449	1(1.5)	1(1.5)		
Heart rate	86/bpm	1(1.5)			
QT	306	1(1.5)			
QTcF	349	1(1.5)			

* Audiogram 針劑使用期間每個月監測，停藥後三個月監測一次。

*如果用 bedaquiline, delamanid 開始治療用藥前檢查一次，用藥後 24 小時再檢查一次。治療第一個月和第二個月每兩周檢查一次。

附表 2.1-2.4 第二個月監測數據

Supplement Table 2.1 Characteristics of patients-M2 Symptoms (N=50)

Symptoms	NA*	未評估	No	Yes (N, %)* Grading by CTCAE			
				1	2	3	4
Fever		4(8.0)	43(86.0)	2(4.0)	1(2.0)		
Tinnitus			43(86.0)	5(10.0)	2(4.0)		
Vestibular disorder (dizziness, imbalance, nausea)			44(88.0)	6(12.0)			
Blurred vision			47(94.0)	3(6.0)			
Photophobia			49(98.0)	1(2.0)			
Abdomen distension/pain			45(90.0)	3(6.0)	1(2.0)	1(2.0)	
Nausea/vomiting			36(72.0)	8(16.0)	4(8.0)	1(2.0)	
Dyspesia, anorexia			41(82.0)	6(12.0)	1(2.0)	2(4.0)	
Fatigue/malaise			34(68.0)	15(30.0)	1(2.0)		
Flu like symptoms			48(96.0)	2(4.0)			
Skin rash/pruritus			43(86.0)	6(12.0)	1(2.0)		
Hyperpigmentation of skin			44(88.0)	6(12.0)			
Arthralgia			41(82.0)	9(18.0)			
Headache			49(98.0)	1(2.0)			
Neuralgia			49(98.0)	1(2.0)			
Paraesthesia/ (peripheral neuropathy)			48(96.0)	2(4.0)			
Anxiety/depression			41(82.0)	7(14.0)	1(2.0)	1(2.0)	
Euphoria/mania			50(100)				
Suicidal ideation/attempt			48(96.0)	2(4.0)			
Delusion/psychosis			50(100)				
Seizure			50(100)				
Other <u>paradoxical response</u>		49(98.0)			1(2.0)		
Other <u>腎功能異常</u>		49(98.0)				1(2.0)	
Other <u>肌肉痛</u>		49(98.0)		1(2.0)			
Other <u>Insomnia</u>		49(98.0)	1(2.0)				

* NA(Unable to evaluate)無法評估：意識無法清楚表達或心智功能有缺損的個案(失智或臥床)

* Severity By CTCAE version 4.03 grading system(1 mild,2 moderate, 3 severe, 4 life threatening)

Supplement Table 2.2 Audiogram M2 (N=50)

判讀	監測結果(左耳)N(%)	監測結果(右耳) N(%)
正常	17(34.0)	17(34.0)
異常	14(28.0)	14(28.0)
未檢查	15(30.0)	15(30.0)
無法評估	4(8.0)	4(8.0)

*異常標準: 連續 2 個頻率 \geq 35dB. By CTCAE version 4.03 grading system

Supplement Table 2.3 Lab data M2 (N=50)

檢驗項目	檢驗結果(Mean)	正常	異常	未檢查
Pregnancy test				50
HIV		Positive(0)	Negative(0)	47
WBC	7.48(10 ³ /ul)	22(44.0)	6(12.0)	22
Hb	11.21(g/dl)	13(26.0)	15(30.0)	22
Platelet	241(10 ³ /ul)	25(50.0)	5(10.0)	20
GOT	41 UL	39(78.0)	9(18.0)	2
GPT	32 UL	43(86.0)	6(12.0)	1
Bilirubin Total	0.62(mg/dl)	43(86.0)	2(4.0)	4
BUN	24.5(mg/dl)	34(68.0)	15(30.0)	1
Creatinine	1.43(mg/dl)	39(78.0)	10(20.0)	1
Creatinine clearance	73.87(mL/min/1.73 m ²)	33(66.0)	11(22.0)	6
Uric acid	7.88(mg/dl)	22(44.0)	15(30.0)	13
Glucose (random)	187(mg/dl)	10(20.0)	6(12.0)	34
HbA1c	8.42%	1(2.0)	5(10.0)	44
Potassium	4.1 mmol/L	32(64.0)	7(14.0)	11
Thyroid function (TSH)	3.72uIU/ml	10(20.0)	2(4.0)	38
Thyroid function (Free T4)	2.89ng/dl	10(20.0)	2(4.0)	38
Albumin (optional)	3.38(g/dl)	6(12.0)	2(4.0)	42
lactic acid (optional)	1.5(mg/dl)	1(2.0)		49
lipase (optional)	0U/L			50
CD4 (optional)	0μl			50
Other <u>Bilirubin D</u>	0.22(mg/dl)		1(2.0)	49
Other <u>Ca</u>	9.2(mg/dl)	1(2.0)		49
Other <u>Mg</u>	1.5(mg/dl)		1(2.0)	49

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

*Pregnancy test: age15-49. HIV: age≥15

*lactic acid, lipase (optional): if on **linezolid**.

*CD4 (optional): if HIV positive.

Supplement Table 2.4 Visual test and ECG M2 (N=50)

檢驗項目	檢驗結果	正常	異常	未檢查	無法評估
左眼視力	0.8			31(62.0)	5(10.0)
右眼視力	0.9			31(62.0)	5(10.0)
辨色力		26(52.0)		19(38.0)	5(10.0)
Heart rate	83/bpm	16(32.0)	2(4.0)	31(62.0)	
QT	389	17(34.0)	1(2.0)	31(62.0)	
QTcF	440	15(30.0)	3(6.0)	31(62.0)	
Heart rate	84/bpm	4(8.0)			
QT	382	4(8.0)			
QTcF	420	4(8.0)			
Heart rate	98/bpm				
QT	364				
QTcF	420				

* Audiogram 針劑使用期間每個月監測，停藥後三個月監測一次。

*如果用 bedaquiline, delamanid 開始治療用藥前檢查一次，用藥後 24 小時再檢查一次。治療第一個月和第二個月每兩周檢查一次。

附表 3.1-3.4 第三個月監測數據

Supplement Table 3.1 Characteristics of patients-M3 Symptoms (N=28)

Symptoms	NA*	未評估	No	Yes (N, %)* Grading by CTCAE			
				1	2	3	4
Fever		4(14.3)	23(82.1)	1(3.6)			
Tinnitus			21(75.0)	6(21.4)	1(3.6)		
Vestibular disorder (dizziness, imbalance, nausea)			25(89.3)	3(10.7)			
Blurred vision			27(96.4)	1(3.6)			
Photophobia			27(96.4)	1(3.6)			
Abdomen distension/pain			24()	3()			
Nausea/vomiting			17(60.7)	10(35.7)	1(3.6)		
Dyspesia, anorexia			20(85.7)	6(21.4)	1(3.6)		
Fatigue/malaise			20(71.4)	7(25.0)	1(3.6)		
Flu like symptoms			26(92.8)	1(3.6)	1(3.6)		
Skin rash/pruritus			21(75.0)	6(21.4)	1(3.6)		
Hyperpigmentation of skin			21(75.0)	6(21.4)	1(3.6)		
Arthralgia			24(85.7)	4(14.3)			
Headache			27(96.4)	1(3.6)			
Neuralgia			28(100)				
Paraesthesia/ (peripheral neuropathy)			25(89.3)	3(10.7)			
Anxiety/depression			24(85.7)	4(14.3)			
Euphoria/mania			28(100)				
Suicidal ideation/attempt			28(100)				
Delusion/psychosis			27(96.4)	1(3.6)			
Seizure			28(100)				
Other <u>肌肉痛</u>		27(96.4)		1(3.6)			

* NA(Unable to evaluate)無法評估：意識無法清楚表達或心智功能有缺損的個案(失智或臥床)

* Severity By CTCAE version 4.03 grading system(1 mild,2 moderate, 3 severe, 4 life threatening)

Supplement Table 3.2 Audiogram_M3 (N=28)

判讀	監測結果(左耳)N(%)	監測結果(右耳) N(%)
正常	10(35.8)	10(35.8)
異常	7(25.0)	7(25.0)
未檢查	9(32.1)	9(32.1)
無法評估	2(7.1)	2(7.1)

*異常標準：連續 2 個頻率 \geq 35dB. By CTCAE version 4.03 grading system

Supplement Table 3.3 Lab data-M3 (N=28)

檢驗項目	檢驗結果(Mean)	正常/Positive	異常/Negative	未檢查
Pregnancy test				28
HIV		Positive(0)	Negative(0)	28
WBC	8.3(10 ³ /ul)	20(71.4)	4(14.3)	3
Hb	11.75(g/dl)	12(42.9)	12(42.9)	3
Platelet	247(10 ³ /ul)	21(75.0)	3(10.7)	3
GOT	31 UL	24(85.7)	3(10.7)	1
GPT	26 UL	24(85.7)	3(10.7)	1
Bilirubin Total	0.75(mg/dl)	21(75.0)	2(7.1)	5
BUN	22.3(mg/dl)	21(75.0)	6(21.4)	1
Creatinine	1.28(mg/dl)	21(75.0)	6(21.4)	1
Creatinine clearance	85.92(mL/min/1.73 m ²)	16(57.1)	4(14.3)	8
Uric acid	8.36(mg/dl)	8(28.6)	10(35.7)	9
Glucose (random)	146(mg/dl)	11(39.3)	5(17.9)	12
HbA1c	5.85%	1(3.6)	1(3.6)	25
Potassium	4.0 mmol/L	13(46.4)	2(7.1)	13
Thyroid function (TSH)	2.30uIU/ml	12(42.9)	3(10.7)	12
Thyroid function (Free T4)	0.94ng/dl	14(50.0)	1(3.6)	12
Albumin (optional)	3.61(g/dl)	2(7.1)	1(3.6)	25
lactic acid (optional)	2.7(mg/dl)		1(3.6)	27
lipase (optional)	0U/L			28
CD4 (optional)	0μl			28
Other_T 3	74.57(ng/dl)	1(3.6)		27

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

*Pregnancy test: age15-49. HIV: age≥15

*lactic acid, lipase (optional): if on **linezolid**.

*CD4 (optional): if HIV positive.

Supplement Table 3.4 Visual test and ECG M3 (N=28)

檢驗項目	檢驗結果	正常	異常	未檢查	無法評估
左眼視力	0.8			19(67.9)	2(7.1)
右眼視力	0.8			19(67.9)	2(7.1)
辨色力		16(57.1)	1(3.6)	9(32.1)	2(7.1)
Heart rate1	75	16(57.1)	1(3.6)	11(39.3)	
QT1	398/bpm	16(57.1)		11(39.3)	
QTcF1	433	12(42.9)	4(14.3)	11(39.3)	
Heart rate1	79/bpm	1(100)			
QT2	408	1(100)			
QTcF2	443	1(100)			
Heart rate2	86/bpm	1(100)			
QT2	398	1(100)			
QTcF2	442	1(100)			

* Audiogram 針劑使用期間每個月監測，停藥後三個月監測一次。

*如果用 bedaquiline, delamanid 開始治療用藥前檢查一次，用藥後 24 小時再檢查一次。治療第一個月和第二個月每兩周檢查一次。

附表 4.1-4.4 第四個月監測數據

Supplement Table 4.1 Characteristics of patients-M4 Symptoms (N=10)

Symptoms	NA*	未評估	No	Yes (N, %)* Grading by CTCAE			
				1	2	3	4
Fever			10(100)				
Tinnitus			8(80.0)	2(20.0)			
Vestibular disorder (dizziness, imbalance, nausea)			9(90.0)	1(10.0)			
Blurred vision			9(90.0)	1(10.0)			
Photophobia			10(10.0)				
Abdomen distension/pain			10(10.0)				
Nausea/vomiting			6(60.0)	2(20.0)	2(20.0)		
Dyspesia, anorexia			6(60.0)	3(30.0)	1(10.0)		
Fatigue/malaise			6(60.0)	3(30.0)	1(10.0)		
Flu like symptoms			9(90.0)		1(10.0)		
Skin rash/pruritus			5(50.0)	3(30.0)	2(20.0)		
Hyperpigmentation of skin			6(60.0)	2(20.0)	2(20.0)		
Arthralgia			6(60.0)	3(30.0)	1(10.0)		
Headache			10(100)				
Neuralgia			10(100)				
Paraesthesia/ (peripheral neuropathy)			8(80.0)	2(20.0)			
Anxiety/depression			7(70.0)	3(30.0)			
Euphoria/mania			10(100)				
Suicidal ideation/attempt			10(100)				
Delusion/psychosis			9(90.0)	1(10.0)			
Seizure			10(100)				
Other <u>脫屑</u>		9(90.0)	1(10.0)				
Other <u>Insomnia</u>		9(90.0)			1(10.0)		

* NA(Unable to evaluate)無法評估：意識無法清楚表達或心智功能有缺損的個案(失智或臥床)
 * Severity By CTCAE version 4.03 grading system(1 mild,2 moderate, 3 severe, 4 life threatening)

Supplement Table4.2. Audiogram_M4 (N=10)

判讀	監測結果(L)N(%)	監測結果(R) N(%)
正常	1(10.0)	1(10.0)
異常	3(30.0)	3(30.0)
未檢查	6(60.0)	6(60.0)
無法評估	0(0)	0(0)

*異常標準：連續 2 個頻率 \geq 35dB. By CTCAE version 4.03 grading system

Supplement Table 4.3. Lab data-M4 (N=10)

檢驗項目	檢驗結果(Mean)	正常/Positive	異常/Negative	未檢查
Pregnancy test				10
HIV		Positive(0)	Negative(0)	10
WBC	6.54(10^3 /ul)	6(60.0)		3
Hb	11.14(g/dl)	2(20.0)	4(40.0)	3
Platelet	209(10^3 /ul)	5(50.0)	1(10.0)	3
GOT	30 UL	7(70.0)	2(20.0)	
GPT	21 UL	9(90.0)		
Bilirubin Total	0.61(mg/dl)	8(80.0)		1
BUN	21.3(mg/dl)	6(60.0)	2(20.0)	1
Creatinine	1.3(mg/dl)	6(60.0)	2(20.0)	1
Creatinine clearance	68.58(mL/min/1.73 m ²)	4(40.0)	3(30.0)	2
Uric acid	9.8(mg/dl)	3(30.0)	6(60.0)	1
Glucose (random)	0(mg/dl)		1(10.0)	9
HbA1c	6.2%		1(10.0)	9
Potassium	3.99mmol/L	5(50.0)	1(10.0)	3
Thyroid function (TSH)	2.76uIU/ml	2(20.0)		8
Thyroid function (Free T4)	0.92ng/dl	1(10.0)	1(10.0)	8
Albumin (optional)	3.00(g/dl)		1(10.0)	9
lactic acid (optional)	0(mg/dl)			10
lipase (optional)	0U/L			10
CD4 (optional)	0 μ l			10

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

*Pregnancy test: age15-49. HIV: age \geq 15

*lactic acid, lipase (optional): if on **linezolid**.

*CD4 (optional): if HIV positive.

Supplement Table 4.4. Visual test and ECG M4 (N=10)

檢驗項目	檢驗結果	正常	異常	未檢查	無法評估
左眼視力	0.4			6(60.0)	
右眼視力	0.6			6(60.0)	
辨色力		8(80.0)	1(10.0)	1(10.0)	
Heart rate	88/bpm	4(40.0)	1(10.0)	5(50.0)	
QT	382	4(40.0)	1(10.0)	5(50.0)	
QTcF	448	3(30.0)	2(20.0)	5(50.0)	
Heart rate	92/bpm	1(10.0)	1(10.0)	8(80.0)	
QT	312	2(20.0)		8(80.0)	
QTcF	361	2(20.0)		8(80.0)	

* Audiogram 針劑使用期間每個月監測，停藥後三個月監測一次。

*如果用 bedaquiline, delamanid 開始治療用藥前檢查一次，用藥後 24 小時再檢查一次。治療第一個月和第二個月每兩周檢查一次。

玖、 附錄

附件一 治療檢查表

二線結核藥物安全主動監視測及管理 (aDSM) – MOHW106-CDC-C-114-000105

傳統 MDR-TB 治療檢查表 (for patients on conventional MDR-TB regimens **without** linezolid, meropenem, bedaquiline, delamanid)

Month in treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
回診日期																						
啟動表/監測表填寫日(Visit date)																						
Body weight	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Sputum smear/culture ¹	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
LPA second line	√																					
Phenotypic DST ²	√						O															
GOT/GPT, bilirubin	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√		√		√		√		√	
Uric acid	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√		√		√		√		√	
BUN/Creatinine	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√		√		√		√		√	
CBC (Hb/platelet/WBC)	√	√		√			√															
Glucose	√	√		√			√															
A1C	√																					
Potassium ³	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√		√		√		√		√	
Thyroid stimulating hormone (TSH)	√			√			√															
Audiogram (if on SLI) ⁴	√	√	√	√	√	√	√	√	√		√											
Visual test	√																					
HIV	√																					
Pregnancy test (female only)	√																					
ECG (QT, heart rate and QTcF) ⁵	√	√		√			√															
Hepatitis B and C	√																					
Month in treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	

1. 開始治療前最少兩套痰液檢驗，治療期間每次最少一套痰液檢驗。
2. Repeat DST if culture positive at month 6. (O,optional).
3. Monitor Mg and Ca if hypokalemia
4. SLI, second line injectable.
5. The QT interval needs to be adjusted (corrected) for the heart rate by the Fredericia method (QTcF): dividing the QT interval by the cubed root of the interval in seconds between the peak of two successive R waves (RR)

$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

6. Audiogram 針劑使用期間每個月監測，停藥後三個月監測一次。

2017/02/16

新藥 M/XDR-TB 治療檢查表 (for patients treated with linezolid, meropenem, bedaquiline, delamanid)

Month in treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
回診日期																						
啟動表/監測表填寫日期(Visit date)																						
Body weight	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Sputum smear/culture ¹	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√		√		√		√		√	
LPA second line	√																					
Phenotypic DST ²	√						o															
GOT/GPT, bilirubin (monthly if on Bedaquiline or delamanid)	√	√	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√		√		√		√	
Uric acid (if on PZA)	√	√	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√		√		√		√	
BUN/creatinine	√	√	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√		√		√		√	
CBC (Hb/platelet/WBC), monthly if on linezolid	√	√	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√		√		√		√	
Glucose	√			√			√		√		√		√		√		√		√		√	
Potassium ³	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√		√		√		√		√	
Thyroid stimulating hormone (TSH)	√			√			√															
Audiogram (if on SLI) ⁴	√	√	√	√	√	√	√	√	√			√										
Visual test	√																					
HIV	√																					
Pregnancy test (female only)	√																					
ECG (QT, heart rate and QTcF) ⁵	√ ₆	√ ₆	√ ₆	√	√		√		√		√		√		√		√		√		√	
lactic acid and lipase(if on linezolid)	√				√																	
Hepatitis B and C	√																					
Albumin (if on delamanid)	√	√		√			√															
Month in treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	

1. 開始治療前最少兩套痰液檢驗，治療期間每次最少一套痰液檢驗。
2. Repeat DST if culture positive at month 6. (O:optional).
3. Monitor Mg and Ca if hypokalemia
4. SLI, second line injectable.
5. The QT interval needs to be adjusted (corrected) for the heart rate by the Fredericia method (QTcF):
dividing the QT interval by the cubed root of the interval in seconds between the peak of two successive R waves (RR)

$$QT_{cf} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$
6. 如果用 bedaquiline, delamanid 開始治療用藥前檢查一次，用藥後 24 小時再檢查一次。治療第一個月和第二個月每兩周檢查一次。
7. Audiogram 針劑使用期間每個月監測，停藥後三個月監測一次。

9-month MDR-TB 治療檢查表

Month in treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
回診日期													
啟動表/監測表填寫日期(Visit date)													
Body weight	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Sputum smear/culture ¹	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√
LPA second line	√												
Phenotypic DST ²	√				o								
GOT/GPT, bilirubin	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√
Uric acid (if on PZA)	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√
BUN/creatinine (if ON SLI)	√	√	√	√	√	√	√						
CBC (Hb/platelet/WBC)	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√
Glucose	√	√		√			√		√		√		√
A1C	√												
Potassium ³	√	√	√	√	√	√	√		√		√		√
Thyroid stimulating hormone (TSH)	√			√			√						
Audiogram (if on SLI ⁴)	√	√	√	√	√	√	√			√			
Visual test	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
HIV	√												
Pregnancy test (female only)	√												
ECG (QT, heart rate and QTcF) ⁵	√√ ⁶	√√ ⁷	√√ ⁷	√	√		√		√		√		√
Hepatitis B and C	√												
Month in treatment	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

1. 開始治療前最少兩套痰液檢驗，治療期間每次最少一套痰液檢驗。
2. Repeat DST if culture positive at month 6. (O:optional).
3. Monitor Mg and Ca if hypokalemia
4. SLI, second line injectable.
5. The QT interval needs to be adjusted (corrected) for the heart rate by the Fredericia method (QTcF): dividing the QT interval by the cubed root of the interval in seconds between the peak of two successive R waves (RR)

$$QT_{cf} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

6. 用藥前檢查一次，用藥後 24 小時再檢查一次。
7. 治療第一個月和第二個月每兩周檢查一次
8. Audiogram 針劑使用期間每個月監測，停藥後三個月監測一次。

2017/02/16

附件二 治療啟動表

二線結核藥物安全主動監測及管理 (aDSM) – MOHW106-CDC-C-114-000105

治療啟動表(Treatment initiation form)

2017/10/06

- (1)填表日期 (yyyy/mm/dd) : ____/____/____ (2)團隊代碼 : ____ (3)團隊序號 ____
 (4)結核病總編號 : _____ (5)研究編號 : _____
 (6)入團隊日期(yyyy/mm/dd) : ____/____/____ (7) 二線藥開始日 : ____/____/____
 (8)生日(yyyy/mm/dd) : _____ (9)年齡 : 系統計算
 (10)性別 : (1)男 (0)女 (9)不詳
 (11)身高 (公尺) : _____ (12)體重 (公斤) : _____ (13)BMI : 系統計算
 (14)Type of case : (1)Pulmonary TB (2)Extra-pulmonary TB (site:_____) (3)Both
 (15)History of Treatment : (1)New (2)Relapse (3)After failure (4)After default
 (16)TB treatment before current episode : (1)No (2)First line drugs (3)Second line drugs
 (17)抽煙 : (1)否 (2)曾經，填表前已戒煙。 (3)是，仍抽煙。
 (18)喝酒 : (1)無 (2)曾經，填表前已戒酒。 (3)是，仍喝酒。

(19)過去疾病史(Current and past medical condition conditions and events)

- None Yes (請依下拉選項(附件一)註明) :
- Cardiovascular:
 - Respiratory:
 - Gastrointestinal/Hepatic:
 - Renal/urinary:
 - Nervous system:
 - Muscularskeletal/connective tissue:
 - Hematopoetic:
 - Diabetes
 - Cancer:
 - Other:

(20) Symptoms (baseline);

Severity By CTCAE version 4.03 grading system(1 mild,2 moderate, 3 severe, 4 life threatening) (附件二)

Symptoms	無法評估 (NA)	未評估	No	Yes (tick relevant symptom's severity)			
				1	2	3	4
發燒 Fever (體溫 \geq 38°C)							
耳鳴 Tinnitus							
前庭障礙(頭暈,不平衡,噁心) Vestibular disorder (dizziness, imbalance, nausea)							
視力模糊 Blurred vision							
畏光 Photophobia							
腹脹/腹痛 Abdomen distension/pain							
噁心/嘔吐 Nausea/vomiting							
消化不良/厭食 Dyspesia, anorexia							
疲倦/不適 Fatigue/malaise							
類流感症狀 Flu like symptoms							

皮疹/搔癢 Skin rash/pruritus							
皮膚色素沈著 Hyperpigmentation of skin							
關節痛 Arthralgia							
頭痛 Headache							
神經痛 Neuralgia							
感覺異常 Paraesthesia/周邊神經病變 (peripheral neuropathy)							
焦慮/憂鬱 Anxiety/depression							
欣快/躁狂 Euphoria/mania							
自殺意念/企圖 Suicidal ideation/attempt							
妄想/精神病 Delusion/psychosis							
抽搐 Seizure							
其他 Other _____							

*無法評估(NA)：意識無法清楚表達或心智功能有缺損的個案(失智或臥床)

(21)Sputum examination (baseline)

痰收集日(yyyy/mm/dd)： _____ / _____ / _____

Sputum smear 1	<input type="checkbox"/> 4+ <input type="checkbox"/> 3+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> scanty <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未驗
Sputum culture 1	<input type="checkbox"/> 陽性 M.tb <input type="checkbox"/> 陽性-NTM _____ <input type="checkbox"/> 陽性-未鑑定菌 <input type="checkbox"/> 陽性-合併 M.tb 和 NTM _____ <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 污染 <input type="checkbox"/> 未驗

痰收集日(yyyy/mm/dd)： _____ / _____ / _____

Sputum smear 2	<input type="checkbox"/> 4+ <input type="checkbox"/> 3+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> scanty <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未驗
Sputum culture 2	<input type="checkbox"/> 陽性 M.tb <input type="checkbox"/> 陽性-NTM _____ <input type="checkbox"/> 陽性-未鑑定菌 <input type="checkbox"/> 陽性-合併 M.tb 和 NTM _____ <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 污染 <input type="checkbox"/> 未驗

Note: 至少一套，最多輸入兩個檢驗結果，優先輸入(最高價)陽性。

(22)Xpert 有檢驗 未檢驗 (not done)

痰收集日(yyyy/mm/dd)： _____ / _____ / _____

- M.tb, RMP 抗藥 M.tb, RMP 敏感 M.tb, RMP 不詳 M.tb 陰性
無法判定(invalid) 未檢驗 (not done)

(23)LPA first line 有檢驗 未檢驗 (not done)

痰收集日(yyyy/mm/dd)： _____ / _____ / _____

Isoniazid

- M.tb, INH 抗藥 M.tb, INH 敏感 M.tb, INH 不詳 M.tb 陰性 無法判定(invalid)
未檢驗 (not done)

Rifampicin

- M.tb, RMP 抗藥 M.tb, RMP 敏感 M.tb, RMP 不詳 M.tb 陰性 無法判定(invalid)
未檢驗 (not done)

Pyrazinamide

- M.tb, PZA 抗藥 M.tb, PZA 敏感 M.tb, PZA 不詳 M.tb 陰性
 無法判定(invalid) 未檢驗 (not done)

(24) LPA second line 有檢驗 未檢驗 (not done)

痰收集日 (yyyy/mm/dd) :/...../.....

Fluoroquinolone (FLQ)

- M.tb, FLQ 抗藥 M.tb, FLQ 敏感 M.tb, FLQ 不詳 M.tb 陰性
 無法判定(invalid) 未檢驗 (not done)

Second line injectable drugs (SLIDs)

- AMK 抗藥 AMK 敏感
 CAP 抗藥 CAP 敏感
 KAN 抗藥 KAN 敏感
 M.tb, SLIDs 不詳 無法判定(invalid) 未檢驗 (not done)

結核菌藥物分子檢測抗藥位點報告 無 有 (附件三)

RIF (rifamycins) 可複選

- | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> rpoB S531L | <input type="checkbox"/> rpoB H526D | <input type="checkbox"/> rpoB H526Y | <input type="checkbox"/> rpoB H526L |
| <input type="checkbox"/> rpoB D516Y | <input type="checkbox"/> rpoB D516G | <input type="checkbox"/> rpoB D516V | <input type="checkbox"/> rpoB D516F |
| <input type="checkbox"/> rpoB D516A | <input type="checkbox"/> rpoB D516N | <input type="checkbox"/> rpoB L533P | <input type="checkbox"/> no mutation |
| <input type="checkbox"/> NA | <input type="checkbox"/> _____ | | |

INH (isoniazid) 可複選

- | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> katG S315T | <input type="checkbox"/> inhA C-15T | <input type="checkbox"/> inhA A-16G | <input type="checkbox"/> inhA T-8C |
| <input type="checkbox"/> inhA T-8A | <input type="checkbox"/> no mutation | <input type="checkbox"/> NA | <input type="checkbox"/> _____ |

FLQ (fluoroquinolone) 可複選

- | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> gyrA D94A | <input type="checkbox"/> gyrA D94N | <input type="checkbox"/> gyrA D94Y | <input type="checkbox"/> gyrA D94G |
| <input type="checkbox"/> gyrA D94H | <input type="checkbox"/> gyrA A90mut | <input type="checkbox"/> gyrA S91mut | <input type="checkbox"/> gyrB N538D |
| <input type="checkbox"/> gyrB E540V | <input type="checkbox"/> no mutation | <input type="checkbox"/> NA | <input type="checkbox"/> _____ |

SLID (second line injectable drug) 可複選

- | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> rrs A1401G | <input type="checkbox"/> rrs C1402T | <input type="checkbox"/> rrs G1484C | <input type="checkbox"/> rrs G1484T |
| <input type="checkbox"/> eis G-37T | <input type="checkbox"/> eis C-12T | <input type="checkbox"/> eis G-10A | <input type="checkbox"/> eis C-14T |
| <input type="checkbox"/> no mutation | <input type="checkbox"/> NA | <input type="checkbox"/> _____ | |

PZA (pyrazinamide) **可複選**

- pncA G97R pncA insert pncA deletion no mutation
 NA _____

(25)傳統藥敏 一線藥 有檢驗 未檢驗 (not done)

痰收集日 (yyyy/mm/dd) : _____ / _____ / _____

INH (isoniazid)*	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥(低濃度)	<input type="checkbox"/> ₂ 抗藥(高濃度)	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
RIF(rifampin)	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥		<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
EMB(ethambutol)*	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥(低濃度)	<input type="checkbox"/> ₂ 抗藥(高濃度)	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
SM (streptomycin)*	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥(低濃度)	<input type="checkbox"/> ₂ 抗藥(高濃度)	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
PZA (pyrazinamide)	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥		<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳

*低濃度抗藥且高濃度抗藥只勾選高濃度抗藥

(26)傳統藥敏 二線藥 有檢驗 未檢驗 (not done)

痰收集日 (yyyy/mm/dd) : _____ / _____ / _____

Kanamycin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Amikacin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Capreomycin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Ofloxacin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Levofloxacin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Moxifloxacin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Gatifloxacin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Ethionamide	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
PAS	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Cycloserine	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Rifabutin	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Clofazimine	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳
Linezolid	<input type="checkbox"/> ₁ 抗藥	<input type="checkbox"/> ₀ 敏感	<input type="checkbox"/> ₉ 未作/不詳

(27)檢驗報告

檢驗項目	檢驗結果/單位	檢驗判讀
Hepatitis B (HbsAg)		<input type="checkbox"/> (1) Positive <input type="checkbox"/> (2) Negative <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Hepatitis C (Anti-HCV)		<input type="checkbox"/> (1) Positive <input type="checkbox"/> (2) Negative <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Pregnancy test		<input type="checkbox"/> (1) Positive <input type="checkbox"/> (2) Negative <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
HIV		<input type="checkbox"/> (1) Positive <input type="checkbox"/> (2) Negative <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
WBC	(10 ³ /ul)	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Hb	(g/dl)	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Platelet	(10 ³ /ul)	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
GOT	UL	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
GPT	UL	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Bilirubin Total	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
BUN	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Creatinine	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Creatinine clearance	(mL/min/1.73 m ²)	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Uric acid	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Glucose (random)	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
HbA1c	%	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Potassium	mmol/L	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Thyroid function (TSH)	uIU/ml	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Thyroid function (Free T4)	ng/dl	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Albumin (optional)	(g/dl)	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
lactic acid (optional)	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
lipase (optional)	U/L	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
CD4 (optional)	μl	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查
Other _____		<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (3) 未檢查

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

*Pregnancy test: age15-49. HIV: age≥15

*lactic acid, lipase (optional): if on **linezolid**.

*CD4 (optional): if HIV positive.

(28) Audiogram

監測結果(左耳)-藍色	監測結果(右耳)-紅色
<p>FREQUENCY IN HERTZ</p> <p>250 500 1000 2000 4000 6000 8000</p> <p style="text-align: right;">- 10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120</p>	<p>FREQUENCY IN HERTZ</p> <p>250 500 1000 2000 4000 6000 8000</p> <p style="text-align: right;">- 10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120</p>
<input type="checkbox"/> (1) 正常 異常*, <input type="checkbox"/> Grade1 <input type="checkbox"/> Grade2 <input type="checkbox"/> Grade3 <input type="checkbox"/> Grade4 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估	<input type="checkbox"/> (1) 正常 異常*, <input type="checkbox"/> Grade1 <input type="checkbox"/> Grade2 <input type="checkbox"/> Grade3 <input type="checkbox"/> Grade4 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

(29) Visual test

檢驗結果	檢驗判讀
左眼視力 _____	<input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估
右眼視力 _____	<input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估
辨色力	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估

(30) ECG

檢查日期：_____ / _____ / _____ 時間：_____ : _____

檢驗結果	檢驗判讀
Heart rate _____ /分鐘	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查
QT _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____
QTcF _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

檢查日期：_____ / _____ / _____ 時間：_____ : _____

檢驗結果	檢驗判讀
Heart rate _____ /分鐘	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查
QT _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____
QTcF _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

檢查日期：...../...../..... 時間：.....：

檢驗結果	檢驗判讀
Heart rate _____ /分鐘	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查
QT _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____
QTcF _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件二)

(31) 治療啟動時，服用其他藥品 (過去 30 天)：

Unknown No Yes (請註明)-選擇性填寫

藥品名稱	原因/病名	劑量	單位	頻率	途徑

頻率：1.qd, 2. bid, 3. tid, 4. tiw, 5. biw, 6.qod, 7.hs, 8.qw1-5, 9. others

途徑：1.口服, 2.肌肉注射, 3.靜脈注射, 4.其他

(32) 治療啟動時，是否使用抗結核藥物： No Yes (請註明)

抗結核藥物名稱	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因

(33) 入團隊後，新增或變動的結核藥物

抗結核藥物名稱	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因

填寫代碼：

頻率：1.qd, 2. bid, 3. tid, 4. tiw, 5. biw, 6.qod, 7.hs, 8.qw1-5, 9. others

途徑：1.口服, 2.肌肉注射, 3.靜脈注射

是否變動：1.繼續無變動 2.減劑量 3.增劑量 4.減少頻率 5.增加頻率 6.暫時停止 7.永久停止 8.新增

變動原因：

1 不良反應(Adverse event) 2 順從性差(Poor adherence) 3 完治或治癒(Course completed or cured) 4 預期中斷(Planned interruption) 5 預期處方改變 (Planned medication change) 6 不再需要(No longer needed) 7 治療失敗(Treatment failure) 8 懷孕(Pregnancy) 9 藥品缺貨(Drug out of stock) 10 死亡(Died) 11 失聯(Lost to follow-up) 12 藥物不足 14 其他 Other (請說明原因)

(34) 新增其他藥品-選擇性填寫

新增其他藥品名稱	原因/病名	劑量	單位	頻率	途徑

頻率：1.qd, 2. bid, 3. tid, 4. tiw, 5. biw, 6.qod, 7.hs, 8.qw1-5, 9. others

途徑：1.口服, 2.肌肉注射, 3.靜脈注射, 4 其他

填表人：_____

主持人：_____

附件三 治療監測表

二線結核藥物安全主動監測及管理 (aDSM) – MOHW106-CDC-C-114-000105

治療期間監測表 (Treatment review form)

2017/10/06

(1) 填表日期 (yyyy/mm/dd) : _____ / _____ / _____ (2) 研究編號 : _____

(3) 結核病總編號 : _____ (4) 體重 (公斤) : _____

(5) 抽煙 : (1) 否 (2) 曾經, 填表前已戒煙。

(3) MDRTB 開始治療時仍抽煙, 但已停止 (≥7 天) (4) 是, 仍抽煙。

(6) 喝酒 : (1) 無 (2) 曾經, 填表前已戒酒。 (3) 是, 仍喝酒。

(7) Symptoms (AEs of special interest, clinical significance or resulting in treatment change);

Severity By CTCAE version 4.03 grading system (1 mild, 2 moderate, 3 severe, 4 life threatening)

(附件一)

Symptoms	無法評估 (NA)	未評估	No	Yes (tick relevant symptom's severity)			
				1	2	3	4
發燒 Fever (體溫 ≥ 38°C)							
耳鳴 Tinnitus							
前庭障礙(頭暈, 不平衡, 噁心) Vestibular disorder (dizziness, imbalance, nausea)							
視力模糊 Blurred vision							
畏光 Photophobia							
腹脹/腹痛 Abdomen distension/pain							
噁心/嘔吐 Nausea/vomiting							
消化不良/厭食 Dyspepsia, anorexia							
疲倦/不適 Fatigue/malaise							
類流感症狀 Flu like symptoms							
皮疹/搔癢 Skin rash/pruritus							
皮膚色素沈著 Hyperpigmentation of skin							
關節痛 Arthralgia							
頭痛 Headache							
神經痛 Neuralgia							
感覺異常 Paraesthesia/周邊神經病變 (peripheral neuropathy)							
焦慮/憂鬱 Anxiety/depression							
欣快/躁狂 Euphoria/mania							
自殺意念/企圖 Suicidal ideation/attempt							
妄想/精神病 Delusion/psychosis							
抽搐 Seizure							
其他 Other _____							

*無法評估(NA) : 意識無法清楚表達或心智功能有缺損的個案(失智或臥床)

(8) Sputum examination

痰收集日(yyyy/mm/dd) : _____ / _____ / _____

Sputum smear	<input type="checkbox"/> 4+ <input type="checkbox"/> 3+ <input type="checkbox"/> 2+ <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> scanty <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 未驗
Sputum culture	<input type="checkbox"/> 陽性 M.tb <input type="checkbox"/> 陽性-NTM _____ <input type="checkbox"/> 陽性-未鑑定菌
	<input type="checkbox"/> 陽性-合併 M.tb 和 NTM _____
	<input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 污染 <input type="checkbox"/> 未驗

Note: 優先輸入(最高價)陽性。

(9)檢驗報告

檢驗項目	檢驗結果/單位	檢驗判讀
Pregnancy test		<input type="checkbox"/> ₍₁₎ Positive <input type="checkbox"/> ₍₂₎ Negative <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
HIV		<input type="checkbox"/> ₍₁₎ Positive <input type="checkbox"/> ₍₂₎ Negative <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
WBC	(10 ³ /ul)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Hb	(g/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Platelet	(10 ³ /ul)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
GOT	UL	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
GPT	UL	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Bilirubin Total	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
BUN	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Creatinine	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Creatinine clearance	(mL/min/1.73 m ²)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Uric acid	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Glucose (random)	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
HbA1c	%	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Potassium	mmol/L	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Thyroid function (TSH)	uIU/ml	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Thyroid function (Free T4)	ng/dl	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Albumin (optional)	(g/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
lactic acid (optional)	(mg/dl)	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
lipase (optional)	U/L	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
CD4 (optional)	μl	<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查
Other _____		<input type="checkbox"/> ₍₁₎ 正常 <input type="checkbox"/> ₍₂₎ 異常 <input type="checkbox"/> ₍₉₎ 未檢查

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件一)

*Pregnancy test: age15-49. HIV: age≥15

*lactic acid, lipase (optional): if on **linezolid**.

*CD4 (optional): if HIV positive.

(10) Audiogram

監測結果(左耳)-藍色	監測結果(右耳)-紅色
<p>FREQUENCY IN HERTZ</p> <p>250 500 1000 2000 4000 6000 8000</p> <p style="text-align: right;">- 10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120</p>	<p>FREQUENCY IN HERTZ</p> <p>250 500 1000 2000 4000 6000 8000</p> <p style="text-align: right;">- 10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120</p>
<input type="checkbox"/> (1) 正常 異常*, <input type="checkbox"/> Grade1 <input type="checkbox"/> Grade2 <input type="checkbox"/> Grade3 <input type="checkbox"/> Grade4 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估	<input type="checkbox"/> (1) 正常 異常*, <input type="checkbox"/> Grade1 <input type="checkbox"/> Grade2 <input type="checkbox"/> Grade3 <input type="checkbox"/> Grade4 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估

*異常者，記錄 severity by CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件一)

(11) Visual test

檢驗結果	檢驗判讀
左眼視力 _____	<input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估
右眼視力 _____	<input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估
辨色力	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 <input type="checkbox"/> (0) 無法評估

(12) ECG

檢查日期：_____ / _____ / _____ 時間：_____ : _____

檢驗結果	檢驗判讀
Heart rate _____ / 分鐘	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查
QT _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____
QTcF _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件一)

檢查日期：_____ / _____ / _____ 時間：_____ : _____

檢驗結果	檢驗判讀
Heart rate _____ / 分鐘	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查
QT _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____
QTcF _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (9) 未檢查 _____

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件一)

檢查日期：_____ / _____ / _____ 時間：_____ : _____

檢驗結果	檢驗判讀
Heart rate _____ /分鐘	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (0) 未檢查
QT _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (0) 未檢查 _____
QTcF _____	<input type="checkbox"/> (1) 正常 <input type="checkbox"/> (2) 異常 <input type="checkbox"/> (0) 未檢查 _____

*異常者，記錄 severity By CTCAE version_4.03 grading system_2010-06-14 版(附件一)

(13)結核藥物

結核藥物名稱	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因

填寫代碼：

頻率：1.qd, 2. bid, 3. tid, 4. tiw, 5. biw, 6.qod, 7.hs, 8.qw1-5, 9. others

途徑：1.口服, 2.肌肉注射, 3.靜脈注射

是否變動：1.繼續無變動 2.減劑量 3.增劑量 4.減少頻率 5.增加頻率 6.暫時停止 7.永久停止 8.新增

變動原因：

- 1 不良反應(Adverse event) 2 順從性差(Poor adherence) 3 完治或治癒(Course completed or cured) 4 預期中斷(Planned interruption) 5 預期處方改變 (Planned medication change) 6 不再需要(No longer needed) 7 治療失敗(Treatment failure) 8 懷孕(Pregnancy) 9 藥品缺貨(Drug out of stock) 10 死亡 (Died) 11 失聯(Lost to follow-up) 12 藥物不足 14 其他 Other (請說明原因)

(14)其他藥物-選擇性填寫

藥品名稱	原因/ 病名	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因

頻率：1.qd, 2. bid, 3. tid, 4. tiw, 5. biw, 6.qod, 7.hs, 8.qw1-5, 9. others

途徑：1.口服, 2.肌肉注射, 3.靜脈注射, 4.其他

(15)治療結果 (治療最後填寫)

- 完治 治癒 死亡 中斷治療 2 個月或以上
失敗
轉至其他醫院治療 境外轉出

填表人_____

主持人_____

附件四 嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表

二線結核藥物安全主動監視測及管理 (aDSM) – MOHW106-CDC-C-114-000105

嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表 (Version 2.0)

此不良事件第一次通報 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否		如果曾經通報此不良事件，前次通報日期 _____年_____月_____日	aDSM 中心編號：
I. 病人基本資料 Patients Details			
研究編號：_____	團隊代碼：_____	結核病總編號：_____	懷孕： <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
(通報者填寫)			
哪一類不良事件 (多選)? <input type="checkbox"/> 嚴重 (Serious AEs) <input type="checkbox"/> 重度 (Severe AE) <input type="checkbox"/> 導致停藥			
產生之嚴重不良事件 <input type="checkbox"/> A. 非嚴重不良事件 <input type="checkbox"/> B. 死亡，死亡原因：_____			
<input type="checkbox"/> C. 危及生命 <input type="checkbox"/> D. 導致病人住院 <input type="checkbox"/> E. 導致延長住院時間			
<input type="checkbox"/> F. 造成永久性殘疾：_____ <input type="checkbox"/> G. 先天性畸形			
II. 不良事件情況			
不良事件開始日 _____		不良事件結束日 _____	
通報事件或問題之描述 (請依事件發生時序敘述，不良反應發生之部位、症狀、嚴重程度及處置，死亡原因 (如果死亡)，是否懷疑是其他藥物包括中草藥引起。)			
III 不良事件處置		IV 處置後結果	
<input type="checkbox"/> 藥物停用 Medicine withdrawn		<input type="checkbox"/> 已復原 (Recovered/ resolved)	
<input type="checkbox"/> 劑量增加 Dose increased		<input type="checkbox"/> 復原中 (Recovering/resolving)	
<input type="checkbox"/> 劑量減少 Dose reduced		<input type="checkbox"/> 已復原但產生後遺症 (Recovered with sequelae)	
<input type="checkbox"/> 劑量不變 Dose not changed		<input type="checkbox"/> 未復原 (Not recovered/not resolved)	
<input type="checkbox"/> 不清楚 Unknown		<input type="checkbox"/> 死亡 (Died)	
		<input type="checkbox"/> 不清楚 (Unknown)	
V 引起不良事件之藥品			
藥品名稱	成因相關性 (Causality) 評估		
	<input type="checkbox"/> 確定 (Certain) <input type="checkbox"/> 很可能 (Probable /Likely) <input type="checkbox"/> 可能 (Possible)		
	<input type="checkbox"/> 大概不是 (Unlikely) <input type="checkbox"/> 資料不全 (Conditional /Unclassified)		
	<input type="checkbox"/> 無法評估 (Unassessable/Unclassifiable)		
	<input type="checkbox"/> 確定 (Certain) <input type="checkbox"/> 很可能 (Probable /Likely) <input type="checkbox"/> 可能 (Possible)		
	<input type="checkbox"/> 大概不是 (Unlikely) <input type="checkbox"/> 資料不全 (Conditional /Unclassified)		
	<input type="checkbox"/> 無法評估 (Unassessable/Unclassifiable)		
	<input type="checkbox"/> 確定 (Certain) <input type="checkbox"/> 很可能 (Probable /Likely) <input type="checkbox"/> 可能 (Possible)		
	<input type="checkbox"/> 大概不是 (Unlikely) <input type="checkbox"/> 資料不全 (Conditional /Unclassified)		
	<input type="checkbox"/> 無法評估 (Unassessable/Unclassifiable)		
VI. 通報者			
姓名：_____	職稱：_____	E-mail：_____	電話：_____
機構：_____			
簽名：_____ 通報日期：_____年_____月_____日			

2017/02/16 Version 2.0

附件五 填表說明

Version 2017/10/06

填表說明

納入 aDSM 條件：

以納入 MDR-TB 及 RR 抗藥個案為主。任三抗個案先不納入。

◆治療啟動表：

版本：2017/10/06

說明：

1. 入團隊-30 至+15 天內的資訊可以填入。
2. 目的在掌握入團隊前的資訊，應於病人入團隊時完成。

項目	填寫說明
(1)填表日期	西元評估日期(yyyy/mm/dd)
(2)團隊代碼	T：台北區；N：北區；C：中區；E：東區；S：南區。
(3)團隊序號	各團隊自行編流水號；依加入團隊前後，每年由 001 開始編。依此序號各團隊可連結至個案。
(4)結核病總編號	依中央系統。
(5)研究編號	此編號為西元年-團隊代碼-團隊序號 (例：2017T001)，紙本先自行填入研究編號。未來系統會自行帶入。
(7)二線藥開始日	入團隊後開始治療日期。
(19)過去疾病史	●填寫可參考附件一。
(20) Symptoms	<ul style="list-style-type: none"> ●治療啟動時，原有基礎症狀或檢驗異常如已達 Grade3 不需填寫不良事件通報表，但仍需記錄於治療監測表。治療後 Grade 增加症狀惡化再填寫不良事件通報表。如不良事件持續惡化每個月填寫一次不良事件通報，直到惡化事件有結論。 ●無法評估(NA)：意識無法清楚表達或心智功能有缺損的個案(失智或臥床) ●未評估：沒有評估。 ●症狀填寫可參考附件二。 Symptoms 說明： <u>Instrumental ADL(IADL)</u> 工具性日常生活活動。係指:上街購物、外出活動、食物烹調、家務維持、洗衣服等項目。 <u>Self care ADL(ADL)</u> 日常生活活動。係指:進食、移位、如廁、洗澡、平地走動、穿脫衣褲鞋襪等自我照顧項目。
(22)-(24)痰檢體	<ul style="list-style-type: none"> ●invalid 系指有檢驗，但因檢體品質或其他因素，無法判定是否 TB，即有檢驗無結果，即檢驗失敗。 ●抗藥不詳，係指有檢驗，判定是 TB，但無法判定是否對特定藥物抗藥。 ●若有送驗，檢驗報告尚未出，可待報告出來後再補上。 ●結核菌藥物分子檢測抗藥位點報告請依「抗藥基因突變位點」結果勾選。(附件三)

報告範例：		
藥物	抗藥基因突變位點	抗藥顯性
RIF	rpoB S531L	S531L confer high-level resistance to all rifamycins
	rpoB D516G	D516mut predominantly affects RMP, but much less so RBT; RBT is still an option for combination chemotherapy
INH	katG S315T	S315T confers high-level INH resistance (MIC > 1 mg/L) but does not affect susceptibility to ETH
	inhA C-15T	inhA promoter mutations confer low-level INH resistance (MIC < 1 mg/L), but significantly affect ETH susceptibility
FLQ	no mutation	
SLID	rrs C1402T	C1402T confers high-level CPM resistance and low- to intermediate-level KM resistance, but has little effect on AMK susceptibility; AMK is still an option for combination chemotherapy
PZA	no mutation	

RIF 抗藥位點
rpoB S531L
rpoB D516G

INH 抗藥位點
katG S315T
inhA C-15T

FLQ 抗藥位點
no mutation

SLID 抗藥位點
rrs C1402T

PZA 抗藥位點
no mutation

(25)傳統藥敏	<ul style="list-style-type: none"> ● 檢驗結果為”單選”，若個案低濃度高濃度都抗藥時，只需勾選高濃度。 ● 若有送驗，檢驗報告尚未出，可待報告出來後再補上。
(27)檢驗報告	<ul style="list-style-type: none"> ● 目的在瞭解個案加入團隊初的狀況，故不需加註日期。 ● 入團隊-30 至+15 天內的檢驗值可以填入。 ● Creatinine clearance (mL/min/1.73 m²)指的是 eGFR
(28)Audiogram	<ul style="list-style-type: none"> ● 針劑啟用一周內檢測。 ● 若結果為正常，仍需繪製檢查結果。 ● 聽力異常未達 Grade 1 時，勾選”正常” ● 異常判斷參考 CTCAE 標準勾選。 <p>Grade1 : Adults enrolled on a Monitoring Program (on a 1,2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): Threshold shift of 15 - 25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear. 連續 2 個頻率 ≥ 35 分貝</p> <p>Grade2 : Adults enrolled in Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram):Threshold shift of >25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear. 連續兩個頻率 ≥ 45 分貝</p> <p>Grade3 : Adults enrolled in Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram):Threshold shift of >25 dB averaged at 3 contiguous test frequencies in at least one ear; therapeutic intervention indicated. 連續三個頻率 ≥ 45 分貝，且個案有使用助聽器</p> <p>Grade4 : Adults: Decrease in hearing to profound bilateral loss</p>

	(absolute threshold >80 dB HL at 2 kHz and above); non- servicable hearing.																																																																																
(29)Visual test	<ul style="list-style-type: none"> ●入團隊-30 至+15 天內的檢驗值可以填入。不需加註日期。 ●若個案有戴眼鏡，填寫矯正後視力。 																																																																																
(30)ECG	●入團隊-30 至+15 天內的檢驗值可以填入。																																																																																
(31) 治療啟動時，服用其他藥品。	●治療啟動前使用藥物（非結核藥物）， 選擇性填寫 。未來期望系統能結合個案卡。若在個案管理上，有需要填入時，可自行選擇性填寫。																																																																																
(32) 治療啟動時，是否使用抗結核藥物。	<ul style="list-style-type: none"> ●旨在瞭解入團隊前 30 天內的用藥狀況。主要填寫此次 episode。劑量 X 頻率=daily dose。 ●未來系統會自行計算日劑量，故不需要再填寫顆數。 ●變動日期：只要有「任何」變動，就填一筆。包含新增、停止、劑量改變等…因素。 ●依日期先後順序填入。 ●是否變動：2(減劑量)、3(增劑量)，口服藥或針劑變動時可以選。4(減少頻率)、5(增加頻率)，針劑變動時可以選。 <p><u>範例：</u></p> <p>(32) 治療啟動時，是否使用抗結核藥物：<input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Yes (請註明)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>抗結核藥物名稱</th> <th>劑量</th> <th>單位</th> <th>頻率</th> <th>途徑</th> <th>是否變動</th> <th>變動日期</th> <th>變動原因</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Akurit-4</td> <td>4</td> <td>#</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2016.10.03</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Akurit-4</td> <td>3</td> <td>#</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2016.10.04</td> <td>1 針劑數高</td> </tr> <tr> <td>INH</td> <td>300</td> <td>mg</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>7</td> <td>2016.10.18</td> <td>6 抗藥</td> </tr> <tr> <td>EMB</td> <td>800</td> <td>mg</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>7</td> <td>2016.10.18</td> <td>1 視力模糊</td> </tr> <tr> <td>PZA</td> <td>1500</td> <td>mg</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2016.10.18</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mycobutin</td> <td>300</td> <td>mg</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2016.10.18</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mosflow</td> <td>400</td> <td>mg</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2017.01.24</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SM</td> <td>900</td> <td>mg</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>7</td> <td>2017.2.14</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>	抗結核藥物名稱	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因	Akurit-4	4	#	1	1	2	2016.10.03	2	Akurit-4	3	#	1	1	2	2016.10.04	1 針劑數高	INH	300	mg	1	1	7	2016.10.18	6 抗藥	EMB	800	mg	1	1	7	2016.10.18	1 視力模糊	PZA	1500	mg	1	1	1	2016.10.18		Mycobutin	300	mg	1	1	1	2016.10.18		Mosflow	400	mg	1	1	1	2017.01.24		SM	900	mg	1	2	7	2017.2.14	6								
抗結核藥物名稱	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因																																																																										
Akurit-4	4	#	1	1	2	2016.10.03	2																																																																										
Akurit-4	3	#	1	1	2	2016.10.04	1 針劑數高																																																																										
INH	300	mg	1	1	7	2016.10.18	6 抗藥																																																																										
EMB	800	mg	1	1	7	2016.10.18	1 視力模糊																																																																										
PZA	1500	mg	1	1	1	2016.10.18																																																																											
Mycobutin	300	mg	1	1	1	2016.10.18																																																																											
Mosflow	400	mg	1	1	1	2017.01.24																																																																											
SM	900	mg	1	2	7	2017.2.14	6																																																																										
(33) 入團隊後，新增或變動的結核藥物	<ul style="list-style-type: none"> ●填寫方式及代碼同(32)。 ●如果項次(32)是否變動代碼為1，繼續無變動。項次(33)就不須重複填。只需填寫其他新增或其他有變動的結核藥物。 <p><u>範例：</u></p> <p>(33)入團隊後，新增或變動的結核藥物</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>抗結核藥物名稱</th> <th>劑量</th> <th>單位</th> <th>頻率</th> <th>途徑</th> <th>是否變動</th> <th>變動日期</th> <th>變動原因</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tubax</td> <td>250</td> <td>mg</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>8(上藥)</td> <td>2017.02.15</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Pyridoxine</td> <td>10</td> <td>mg</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>8</td> <td>2017.02.15</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Pyridoxine</td> <td>50</td> <td>mg</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>2017.02.16</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Kanamycin</td> <td>900</td> <td>mg</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>8</td> <td>2017.02.16</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Tubax</td> <td>250</td> <td>mg</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>2017.02.20</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Pyridoxine</td> <td>50</td> <td>mg</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>2017.02.20</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Cycloserine</td> <td>250</td> <td>mg</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>8</td> <td>2017.02.21</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ●入團隊治療啟動後，是否變動填到6(暫時停止)或7(永久停止)，檢視個案是否因為出現不良反應導致停藥，若是則需填寫不良事件通報表。 	抗結核藥物名稱	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因	Tubax	250	mg	2	1	8(上藥)	2017.02.15	5	Pyridoxine	10	mg	3	1	8	2017.02.15	5	Pyridoxine	50	mg	2	1	3	2017.02.16	5	Kanamycin	900	mg	4	3	8	2017.02.16	5	Tubax	250	mg	3	1	3	2017.02.20	5	Pyridoxine	50	mg	3	1	3	2017.02.20	5	Cycloserine	250	mg	2	1	8	2017.02.21	5																
抗結核藥物名稱	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因																																																																										
Tubax	250	mg	2	1	8(上藥)	2017.02.15	5																																																																										
Pyridoxine	10	mg	3	1	8	2017.02.15	5																																																																										
Pyridoxine	50	mg	2	1	3	2017.02.16	5																																																																										
Kanamycin	900	mg	4	3	8	2017.02.16	5																																																																										
Tubax	250	mg	3	1	3	2017.02.20	5																																																																										
Pyridoxine	50	mg	3	1	3	2017.02.20	5																																																																										
Cycloserine	250	mg	2	1	8	2017.02.21	5																																																																										

	<ul style="list-style-type: none"> ●變動原因填到1(不良反應)時，需填寫不良事件通報表。 ●變動原因5(預期處方改變)：依據診治指引改變處方。 ●變動原因6(不再需要)：因劑量足夠、病情改變(如：抗藥)等因素永久停止用藥。 <p>例如：個案原本使用 RFT 因為確診 MDR 改藥。</p>
(34)新增其他藥品	<ul style="list-style-type: none"> ●若開立外用藥膏，單位為條、劑量為整條藥膏的劑量、途徑為4其他。

◆治療監測表：

版本：2017/10/06

說明：

1. 每個月填寫一次。
2. ±15天內的數值可以填入。
3. 個案有結果後，±7天需填最後一份監測表。

項目	填寫說明
(6) Symptoms	<ul style="list-style-type: none"> ●如不良事件持續惡化每個月填寫一次不良事件通報，直到惡化事件有結論。 ●無法評估(NA)：意識無法清楚表達或心智功能有缺損的個案(失智或臥床) ●未評估：沒有評估。 ●症狀填寫可參考附件二。 <p>Symptoms 說明：</p> <p><u>Instrumental ADL(IADL)</u>工具性日常生活活動。係指:上街購物、外出活動、食物烹調、家務維持、洗衣服等項目。</p> <p><u>Self care ADL(ADL)</u>日常生活活動。係指:進食、移位、如廁、洗澡、平地走動、穿脫衣褲鞋襪等自我照顧項目。</p>
(7)痰檢體	<ul style="list-style-type: none"> ●若有送驗，檢驗報告尚未出，可待報告出來後再補上。
(8)檢驗報告	<ul style="list-style-type: none"> ●以治療檢查表為檢驗項目依據，填表±15天內數據。 ●Creatinine clearance (mL/min/1.73 m²)指的是 eGFR
(9)Audiogram	<ul style="list-style-type: none"> ●監測頻率依據治療檢查表。使用針劑期間每個月監測，停藥後3個月監測。 ●若結果為正常，仍需繪製檢查結果 ●聽力異常未達 Grade 1 時，勾選"正常" ●異常判斷參考 CTCAE 標準勾選。

	<p>Grade1 : Adults enrolled on a Monitoring Program (on a 1,2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): Threshold shift of 15 - 25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear. 連續 2 個頻率≥35 分貝</p> <p>Grade2 : Adults enrolled in Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram):Threshold shift of >25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear. 連續兩個頻率≥ 45 分貝</p> <p>Grade3 : Adults enrolled in Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram):Threshold shift of >25 dB averaged at 3 contiguous test frequencies in at least one ear; therapeutic intervention indicated. 連續三個頻率≥ 45 分貝，且個案有使用助聽器</p> <p>Grade4 : Adults: Decrease in hearing to profound bilateral loss (absolute threshold >80 dB HL at 2 kHz and above); non- servicable hearing.</p>																																																																								
(10)Visual test	<ul style="list-style-type: none"> ● +15 天內的檢驗值可以填入。不需加註日期。 ● 若個案有戴眼鏡，填寫矯正後視力。 																																																																								
(11)ECG	<ul style="list-style-type: none"> ● +15 天內的檢驗值可以填入。 																																																																								
(12)結核藥物	<ul style="list-style-type: none"> ● 變動日期：<u>只要有「任何」變動，就填一筆。</u>包含新增、停止、劑量改變等…因素。 ● 依日期先後順序填入。 ● 是否變動：2(減劑量)、3(增劑量)，口服藥或針劑變動時可以選。4(減少頻率)、5(增加頻率)，針劑變動時可以選。 <p><u>範例：</u></p> <p>(32) 治療啟動時，是否使用抗結核藥物：<input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Yes (請註明)</p> <table border="1" data-bbox="584 1346 1203 1547"> <thead> <tr> <th>抗結核藥物名稱</th> <th>劑量</th> <th>單位</th> <th>頻率</th> <th>途徑</th> <th>是否變動</th> <th>變動日期</th> <th>變動原因</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Akurit-4</td> <td>4</td> <td>#</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2016.10.03</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Akurit-4</td> <td>3</td> <td>#</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>2016.10.04</td> <td>1肝指數高</td> </tr> <tr> <td>INH</td> <td>300</td> <td>mg</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>7</td> <td>2016.10.18</td> <td>6抗藥</td> </tr> <tr> <td>EMB</td> <td>800</td> <td>mg</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>7</td> <td>2016.10.18</td> <td>1視力模糊</td> </tr> <tr> <td>PZA</td> <td>1500</td> <td>mg</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2016.10.18</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mycobutin</td> <td>300</td> <td>mg</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2016.10.18</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mosflow</td> <td>400</td> <td>mg</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>2017.01.24</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SM</td> <td>900</td> <td>mg</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>7</td> <td>2017.2.14</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ● 入團隊治療啟動後，是否變動填到 6(暫時停止)或 7(永久停止)，檢視個案是否因為出現不良反應導致停藥，若是則需填寫不良事件通報表。 ● 變動原因填到 1(不良反應)時，需填寫不良事件通報表。 	抗結核藥物名稱	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因	Akurit-4	4	#	1	1	2	2016.10.03	2	Akurit-4	3	#	1	1	2	2016.10.04	1肝指數高	INH	300	mg	1	1	7	2016.10.18	6抗藥	EMB	800	mg	1	1	7	2016.10.18	1視力模糊	PZA	1500	mg	1	1	1	2016.10.18		Mycobutin	300	mg	1	1	1	2016.10.18		Mosflow	400	mg	1	1	1	2017.01.24		SM	900	mg	1	2	7	2017.2.14	6
抗結核藥物名稱	劑量	單位	頻率	途徑	是否變動	變動日期	變動原因																																																																		
Akurit-4	4	#	1	1	2	2016.10.03	2																																																																		
Akurit-4	3	#	1	1	2	2016.10.04	1肝指數高																																																																		
INH	300	mg	1	1	7	2016.10.18	6抗藥																																																																		
EMB	800	mg	1	1	7	2016.10.18	1視力模糊																																																																		
PZA	1500	mg	1	1	1	2016.10.18																																																																			
Mycobutin	300	mg	1	1	1	2016.10.18																																																																			
Mosflow	400	mg	1	1	1	2017.01.24																																																																			
SM	900	mg	1	2	7	2017.2.14	6																																																																		

	<ul style="list-style-type: none"> ●變動原因 5(預期處方改變)：依據診治指引改變處方。 ●變動原因 6(不再需要)：因劑量足夠、病情改變(如：抗藥)等因素永久停止用藥。 <p>例如：個案原本使用 RFT 因為確診 MDR 改藥。</p>
--	---

◆不良事件通報表：

版本：2017/02/16 Version 2.0

說明：

1. Grade 3 以上，或有嚴重，或導致停藥之不良反應時填寫。
2. 若不良反應事件持續，每 30 天填寫一次。
3. 不良事件類型：嚴重(Serious AEs) 重度 (Severe AE) 導致停藥。(此項可複選)
4. 不良事件類型：嚴重(Serious AEs)-指不良事件 B. ~G.
5. 若不良事件僅有改變藥物劑量或調整頻率不需填寫。
6. 若是嚴重不良事件(死亡、導致住院…)，事件發生 3 天內先通報，之後若不良反應事件持續，每 30 天填寫一次，直到導致不良事件之原因有結論。
7. 原有基礎症狀或檢驗異常不需填寫不良事件通報表，待治療後因藥物產生異常或原有症狀有惡化再填寫不良事件通報表。

附件六 會議記錄

衛生福利部疾病管制署委託研究計畫

【二線結核藥物安全主動監測及管理】

會議記錄 (一)

會議時間：106 年 01 月 14 日 (星期六) 下午 15:00-18:00

會議地點：臺北市立萬芳醫院 5 樓-第七會議室

會議主席：江振源

列席指導：楊祥麟、李品慧

出席人員：

臺北區 MDR-TB 團隊：余明治、林翊嫻、簡慎瑩、林珮君、陳尚臻。

北區 MDR-TB 團隊：林偉睿、林美宏。

中區 MDR-TB 團隊：黃伊文、林芷芸、張子玲。

東區 MDR-TB 團隊：李仁智、陳韻如、楊黃琬。

南區 MDR-TB 團隊：簡順添、張嚴云。

(稱謂敬略)

決議事項：

1. 結核藥物安全主動監測及管理之執行框架宜考量台灣之情形，設計可行之方式以利執行。
2. 治療啟動表及治療期間監測表將參考 WHO 範本 (treatment initiation form 和 treatment review form)，設計出台灣版本。
3. MDR-TB 病人二線藥治療期間血液檢查、心電圖、聽力等監測時間表
 - 將於會後 e-mail 三個治療檢查表初稿 (傳統、9M、新藥) 給大家，請於 1/20 前回覆修改意見。
4. 不良反應嚴重度分類表有兩種：
 1. DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, version 2
 2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0
 - 請大家會後研究使用方式，評估時是否以 DAIDS 為主，CTCAE 為輔?
5. 資料收集及資料庫建立
 - 楊簡技說明資料庫建立現況及問題，後續有待進一步討論及規劃。
6. QT 間期延長之判讀，校正(Fridericia method vs Bazett method)與處置
 - 各團隊使用之心電圖儀器不同，可詢問廠商設定方式。會後將 e-mail 給大家 Philips TC 系列設定 QTcF 方式作參考。
7. 聽力監測
 - GSI 18 聽力檢查器，供各團隊參考。會後將與各團隊協調租用方式。
8. 嚴重不良事件通報
 - 近期內將設計台灣版之嚴重不良事件通報表，請大家提供建議。

衛生福利部疾病管制署委託研究計畫
【二線結核藥物安全主動監測及管理】

會議記錄 (二)

會議時間：106 年 02 月 16 日 (星期四) 下午 14:30-17:30

會議地點：臺北市立萬芳醫院 5 樓 -第一會議室

會議主席：江振源 醫師

列席指導：詹珮君、李品慧 防疫醫師

出席人員：

臺北區 MDR-TB 團隊：余明治、林翊嫻、簡慎瑩、林珮君、陳尚臻。

北區 MDR-TB 團隊：林偉睿、林美宏。

中區 MDR-TB 團隊：林芷芸、張子玲

東區 MDR-TB 團隊：李仁智。

南區 MDR-TB 團隊：簡順添、張嚴云。

(稱謂敬略)

決議事項：

1. ENT 賴主任介紹聽力監測，簡報 e-mail 給各團隊參閱。
2. 三個治療檢查表 (傳統、9M、新藥)
 - A) 有使用針劑時，每個月監測聽力。停藥後每三個月監測一次。修正三個治療檢查表檢查頻率。
3. 治療啟動表及治療期間監測表
 - A) 版本修正為 2017/02/16 Version 2.0
 - B) 治療啟動表，依會議間討論，修正內容如下：
 - (a) page 1. (16)-填寫包含 baseline 及可能於 TB 治療期間造成藥物不良反應的主要疾病。
 - (b) page 1. (18)-Fever 加入 BT.....；刪除 Optic neuritis；加入 Other 選項填寫。
 - (c) page 2. (23)-DST 加入高濃度、低濃度供勾選。
 - (d) page 2. (24)-檢驗報告編號更正(25)；Hepatitis B 檢測 HbsAg；Hepatitis C 檢測 Anti-HCV。
 - (e) page 2. -檢驗報告 Pregnancy test 檢測 15-49 歲。
 - (f) page 2. -檢驗報告 HIV test 檢測 15 歲(含)以上。
 - (g) page 4. -檢驗報告 T4→Free T4
 - (h) page 4. -Audiogram 放入聽力圖勾選。
 - (i) page 5.-ECG 遇到 arrhythmia 無法計算時 QT 或 QTcF，再另註明。
 - B) 治療監測表，依會議間討論，修正內容如下：
 - (a) 症狀、檢查與治療啟動表修正一致。

- (b) 在加入團隊時，鼓勵病人戒煙。
- (c) drug ramping 時（前 1-2 週試藥期間），以可選 3.增劑量或 7.新增。原因可以選 5。
- C) 此二個表格，於 3 月中 CDC 季會前，各團隊挑選 2 位個案試填。下次會議再做討論修正。
- D) Treatment Review Form 至少每個月填寫一次，如有需要，可視個案狀況增加填寫頻率。
- E) 如果個案加新藥（linezolid, meropenem, bedaquiline, delamanid），需詢問主治醫師個案視為重啟治療或為同一段治療。若為重啟治療就需再重新填寫 Treatment Initiation Form。若非重啟治療，就繼續填寫 Treatment Review Form，並依據新藥治療檢查表，完成相對應檢驗項目(加驗 lipase, lactic acid, 及 ECG 監測)。
- 4. 不良反應嚴重度分類表
 - A) 以 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03 為主
 - B) DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, version 2-輔助。
 - C) 有提供紙本供各團隊主治醫師級助理在填寫時參閱。
- 5. 嚴重、重度、導致停藥之不良反應通報表
 - A) 版本修正為 2017/02/16 Version 2.0
 - B) Severe 指(CTCAE)-Grade 3 以上。
 - C) 填寫時，可先區分為 Serious AE（嚴重）、Severe AE（重度）或導致停藥。
 - D) Serious AE 指原因 B.C.D.E.F.G.
 - E) 同一個不良事件，若嚴重程度有改變時，可以分填二張。
 - F) 由主治醫師填寫。
- 6. 聽力監測
 - A) 可參考 ENT 賴主任簡報。
 - B) Treatment Review Form 及 Treatment Initiation Form 做修正。
- 7. QT 間期延長之判讀，校正(Fridericia method vs Bazett method)與處置
 - A) 若團隊醫院無法得知 QTcF，請填入 Heart Rate 及 QT.
- 8. 小規模試驗(Pilot testing)
 - A) 各團隊選擇二位個案，試填寫三個表格（版本 2017/02/16 Version 2.0）。下次會議提出討論修正內容。
 - B) 預計下次會議時間為 3 月中季會。
- 9. 人員訓練事宜
- 10. 臨時動議

衛生福利部疾病管制署委託研究計畫

【二線結核藥物安全主動監測及管理】

會議記錄 (三)

會議時間：106 年 03 月 14 日 (星期二) 下午 16:00-18:00

會議地點：疾病管制署 (林森辦公室) -7F 大幕僚會議室

會議主席：江振源 醫師

列席指導：李品慧 醫師 楊祥麟 簡技

出席人員：

臺北區 MDR-TB 團隊：余明治、林翊嫻、簡慎萱、林佩君、陳尚臻。

北區 MDR-TB 團隊：林偉睿、林美宏。

中區 MDR-TB 團隊：黃伊文、林芷芸、張子玲

東區 MDR-TB 團隊：李仁智、楊黃琬。

南區 MDR-TB 團隊：簡順添、張嚴云。

(稱謂敬略)

會議議題：

1. 聽力計操作使用。
 - 各團隊練習操作，為免交互感染問題，各團隊可自行購入拋棄式耳罩。
2. 小規模試驗(Pilot testing)後，表格填寫問題討論及修訂。
 - 治療啟動表及治療期間監測表
 - 嚴重、重度、導致停藥之不良反應通報表
 - 本次修訂後，於 3 月底前再次試填回傳建議。
3. 人員訓練事宜。
4. 臨時動議。

衛生福利部疾病管制署委託研究計畫
【二線結核藥物安全主動監測及管理】

會議記錄 (四)

會議時間：106 年 06 月 20 日 (星期二) 下午 16:00-18:00

會議地點：疾病管制署 (林森辦公室)-1F 會議室

會議主席：江振源 醫師

列席指導：楊祥麟 簡技、李品慧 防疫醫師

出席人員：

臺北區 MDR-TB 團隊：林翊嫻、簡慎萱、林佩君

北區 MDR-TB 團隊：林偉容、林美宏、周庭珍

中區 MDR-TB 團隊：黃伊文、林芷芸、張子玲

東區 MDR-TB 團隊：林智斌、楊黃琬、徐韶涓

南區 MDR-TB 團隊：簡順添、張嚴云、張玉華

請假人員：

李仁智、余明治、陳尚臻。

(稱謂敬略)

會議討論事項：

1. 資料庫建置說明及介紹-楊祥麟 簡技。

- ◇ 資料庫持續設計及修正中，可由中央追管系統 MDR 照護體系登入，各團隊人員可先登入系統介面試填。按「初次填表」後，可接續「治療啟動表」填寫。如有問題可提出。預計近期內開始使用，正式上線時會另通知及說明。
- ◇ 「初次填表」填完送出後才會出現「再次填表」(治療監測表 Treatment review form)。

The screenshot shows the 'Antitubercular Therapy Monitoring System' (抗藥性結核病醫療照護體系入口) web interface. The interface includes a navigation menu at the top and a main content area with a table and a form. The table has columns for 'Patient ID (修改)', 'Registration Date', 'Registration No.', 'Clinic', 'TB Type', 'TB Sub-type', 'Person Type', 'System Date', 'Initial Form', and 'Treatment Monitoring Table'. The 'Initial Form' and 'Treatment Monitoring Table' columns have buttons labeled '初次填表' and '再次填表' respectively. A red box highlights the '初次填表' button, and a green box highlights the '再次填表' button. Below the table is a form for data entry, including fields for 'Registration Date', 'Registration No.', 'Clinic', 'TB Type', 'TB Sub-type', and 'Person Type'. The form also includes a section for 'TB Sub-type' with radio buttons for 'New TB' and 'Relapsed TB', and a section for 'Person Type' with radio buttons for 'New Person' and 'Relapsed Person'.

治療啟動表(Treatment initiation form)

《點點圖表目錄》 《住址管理》 《戶籍管理》 《檢驗單管理》 《疫苗管理》 《疫苗接種及忠誠》 《藥效評估》 《藥物副作用》 《藥物副作用處理》 《區上一覽》

填寫日期	2017/5/22	團隊代碼	1301200010	團隊序號	001
提供者編號	10699920	研究編號	2017T001		
入團日期		二線藥開始日	2017/5/13		
生日	1945/4/2	年齡	68歲		
性別	男				
身高	160 公分	體重	45 公斤	BMI	17.6
TB 分類	新發症				
病人分類	新病人				
抗藥類型	MDR				
治療	<input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 曾經，病前已痊癒 <input type="checkbox"/> 是，仍治療				
藥量	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 滿劑(1-2/日) <input type="checkbox"/> 縮半劑(1-2/周) <input type="checkbox"/> 縮半劑(2-5/周)				

過去疾病史

- ◇ 各項目可展開填寫、列印，供初期評估或團隊個管卡使用。
- ◇ 聽力可上傳圖檔(注意上傳圖檔品質。聽力檢測入團後一周內完成。)

過去疾病史

Symptoms

Sputum examination

Xpert

LPA first line

LPA second line

傳統藥一線藥

傳統藥二線藥

檢驗報告

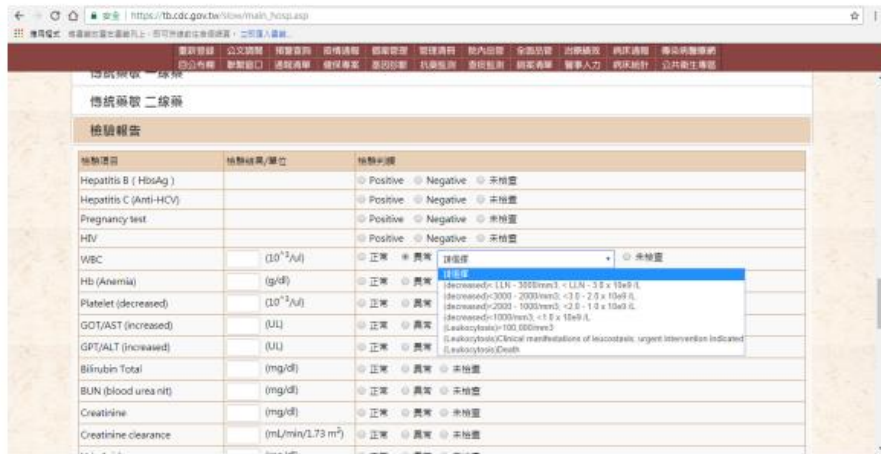
Audiogram

Visual test

ECG

治療啟動時，服用其他藥品 (過去30天)

- ◇ 檢驗值異常時，輸入者依 CTCAE 做判斷(異常選項已內建於系統中)，檢驗項目如無 CTCAE 可做判斷，以醫院檢驗報告正常/異常做判斷依據。
- ◇ 因考量各院檢驗數值的正常範圍不一，故不由系統判定正常/異常。



◇ EKG：Heart Rate 及 QT 必填，QTcF 之後會由系統計算。



◇ TB 藥物可按“點選”做選擇，亦可自行輸入。

3. 各團隊報告收案狀況及問題。
 - 4-6 月各團隊收案數。
 - ◇ 台北區：10 位；北區：1 位；中區：3 位；南區：6 位；東區：2 位。
 - ◇ 後續會請各團隊提供 2017 年 1 月後加入團隊的個案數及納入 aDSM 計畫的個數。以評估收案情形。

 - EKG 儀器設定是否皆為 QTcF
 - ◇ 填入 HR 及 QT，系統後續帶入計算公式。

 - 聽力計監測使用。
 - ◇ 聽力檢測入團隊一周內完成。

 - 其他問題
 - ◇ 痰液輸入以痰陽為主。

4. 臨時動議。
 - 無。

衛生福利部疾病管制署委託研究計畫
【二線結核藥物安全主動監測及管理】

會議記錄 (五)

會議時間：106 年 09 月 26 日 (星期二) 下午 16:00-18:00

會議地點：疾病管制署 (林森辦公室) -7F 協調指揮中心

會議主席：江振源 醫師

列席指導：李品慧 防疫醫師

出席人員：

臺北區 MDR-TB 團隊：余明治、林翊嫻、簡慎瑩、陳尚臻、雷宛宜

北區 MDR-TB 團隊：林倬睿、林美宏、周庭珍

中區 MDR-TB 團隊：黃伊文、林芷芸、游菱虹

東區 MDR-TB 團隊：林智斌、楊黃琬、徐韶涓

南區 MDR-TB 團隊：簡順添、張嚴云、張玉華

請假人員：

李仁智、林嫻君。

(稱謂敬略)

會議討論事項：

1. 各團隊報告收案情形。
 - ◇ 收案數
 - 臺北區：30 位、北區：6 位、中區：11 位、南區：20 位、東區：6 位
 - ◇ 不良事件及嚴重不良事件
 - 臺北區：9 件、北區：4 件、中區：3 件、南區：9 件、東區：1 件
2. 各項表格目前版本。
 - ◇ 三個治療檢查表 (file name: _20170314_C 版) 及不良反應事件通報表 (V2_20170216) 不做修正。
 - ◇ 先前提供 2017/09/01 版本給各團隊。
 - ◇ 因應聽力監測調整，會更新版本為 2017/10/06 版。
3. 資料庫使用狀況及問題。
 - ◇ 楊簡技已告知可以試用，但因系統有些部份尚未與紙本內容相符，待修改後會於 Line 群組通知大家開始試用，預計十月中正式上線。
4. 聽力檢查。
 - 會議中決議，各團隊希望以 CTCAE 作為評估標準，經 aDSM 協調中心會後討論 (106.10.6)，擬出下方準則並加註中文，供評估時參考(如下表)。
 - ◇ 依照 CTCAE，監測聽力時加上 6000Hz 頻率。

- ◇ 聽力異常未達 Grade 1 時，勾選"正常"
- ◇ 啟動表及監測表亦將同步修正為 2017/10/06 版本。

Grade	1	2	3	4
Audiogram	Adults enrolled on a Monitoring Program (on a 1,2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): Threshold shift of 15 - 25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear 連續 2 個頻率 $\geq 35\text{dB}$	Adults enrolled in Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): Threshold shift of >25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear. 連續 2 個頻率 $\geq 45\text{dB}$	Adults enrolled in Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): Threshold shift of >25 dB averaged at 3 contiguous test frequencies in at least one ear; therapeutic intervention indicated. 連續 3 個頻率 $\geq 45\text{dB}$ ，且個案有使用助聽器	Adults: Decrease in hearing to profound bilateral loss (absolute threshold >80 dB HL at 2 kHz and above); non-servicable hearing.

- ◇ 各團隊說明聽力異常處置方式。
- ◇ 各團隊目前根據個案情形，適當調整用藥。

5. 心電圖。

➢ 異常判斷標準

- Grade 1 : QTc 450 - 480 ms
- Grade 2 : QTc 481 - 500 ms
- Grade3 : QTc ≥ 501 ms on at least two separate ECGs
- Grade4 : QTc ≥ 501 or >60 ms change from baseline and Torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia

6. 其他問題

- ◇ aDSM 收案標準：以 MDR 團隊收案對象為主(沒有收案、退出就不納入)
- ◇ 啟動表-治療啟動時，是否使用抗結核藥物：二線藥的部份需完整記錄；一線藥的部份記錄前 30 天的用藥情形即可。

衛生福利部疾病管制署委託科技研究計畫
106 年計畫重要研究成果及具體建議
(本資料須另附 1 份於成果報告中)

計畫名稱： 二線結核病藥物安全主動監測及管理

主持人： 江振源 計畫編號： MOHW106-CDC-C-114-000105

1. 計畫之新發現或新發明

- 本計畫依據 2015 WHO (aDSM) Framework for implementation 及 2014 年 Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 已建立結核藥物安全主動監測及管理之執行框架、資料收集電子資料庫及通報系統。
- 設計治療啟動表、治療監測表及嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表三種表單。配合治療檢查表，藉以掌握病人入團隊前以及開始治療後之狀況。
- 於本計劃監測期間共有 56 件(35 位個案，佔 45.5%)藥物不良反應事件通報。嚴重不良事件有 11 件(9 位個案，佔 11.7%)。重度不良事件有 10 件(6 位個案，佔 7.8%)。主要原因為肝功能異常、腎功能異常、過敏反應、聽力異常等。其中有 35 件(24 位個案，佔 31.2%)為因不良事件導致停藥。
- 在整體不良事件通報中，有 14 位個案致永久停藥，約佔整體個案 18.2%。停用藥物以 kanamycin(7)為最多，其次分別為 cycloserine(3)、ethambutol(3)、pyrazinamide(3)、levofloxacin(1)、linezolid(1)、Para-aminosalicylic acid (Paser)(1)等。未來需再持續監測及分析不良事件與藥物之間的相關性。

2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

無。

3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

- 約有半數 MDR-TB 個案治療期間會因為藥物副作用，產生各種不同的臨床症狀或檢驗異常，因此需持續監測。
- 期未來能再進一步分析 MDR-TB 病人的結核藥物安全主動監測與管理之經驗，以及使用新抗結核藥、新興 MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方的抗藥結核個案，出現藥物不良反應之情形，供防疫政策參採。

計畫編號：MOHW106-CDC-C-114-000105

計畫名稱：二線結核病藥物安全主動監測及管理

一、審查意見
1. 本研究建構主動監測與管理系統，具有政策上之重要性。 回覆：謝謝委員意見。
2. 通報不良反應事件，加以分析整理，可深入了解治療過程的問題，作為未來治療之參考。 回覆：持續收集資料中，MDR/RR-TB 個案治療期間為 18-24 個月，待監測完成後會加以分析整理，以做為未來治療之參考。
3. 建議後測數據可與 baseline 比較。 回覆：謝謝委員建議。目前持續收案中，待未來樣本數增加後，監測期間之數據即可與 baseline 做比較。
4. 報告書中之參考文獻 1~3，請附註於內文中，請修正。 回覆：謝謝委員指正，已更正。
5. 本研究資料收集不易，建議整理分析投稿 SCI 期刊。 回覆：謝謝委員建議。

政府研究計畫（期末報告）摘要資料表（GRB）

系統編號	PG10512-0162				
計畫中文名稱	二線結核病藥物安全主動監測及管理				
主管機關	衛生福利部疾病管制署				
主管機關計畫編號	MOHW106-CDC-C-114-000105				
執行單位	其他醫療機構(臺北市立萬芳醫院委託財團法人私立臺北醫學大學辦理)				
年度	106	本期期間	10601 - 10612		
本期經費（單位：千元）	3000				
本期經費來源	衛生福利部疾病管制署				
執行進度		預定進度%	實際進度%	超前%	落後%
	當年	100	100	0	0
	全程	100	100	0	0
經費支用		預定支用經費 (單位：千元)	實際支用經費 (單位：千元)	支用比率%	
	當年	3000	3000	100	
	全程	3000	3000	100	
研究人員	中文姓名		英文姓名		
	江振源		Chiang, Chen-Yuan		
	余明治		Yu, Ming-Chih		
	李仁智		Lee, Jen-Jyh		
	黃伊文		Huang, Yi-Wen		
	林倬睿		Lin, Chou-Jui		
	簡順添		Chien, Shun-Tien		
報告頁數	75	使用語言	中文		
全文處理方式	二年後對外提供參考				
中文關鍵詞	結核；藥物安全；主動監測與管理；嚴重不良事件；性別分析				
英文關鍵詞	tuberculosis; drug-safety; active monitoring and management; serious adverse event; gender analysis				
計 畫 中 文 摘 要					
<p>研究目的： 依據世界衛生組織 2015 出版之結核藥物安全主動監測與管理之執行框架，於台灣 5個多重抗藥結核診斷與治療中心（臺北醫學大學萬芳醫院、花蓮慈濟醫院、衛生福利部桃園醫院、衛生福利部彰化醫院，衛生福利部胸腔醫院）及其團隊醫院，建立結核藥物安全主動監測及管理之執行框架，針對使用新抗結核藥品、新短程 MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方的抗藥結核個案，系統性地主動監測臨床症狀、實驗室及影像學檢查，以及時處置藥物副作用與不良反應。</p> <p>研究方法： 建立結核藥物安全主動監測及管理之執行框架，將五個團隊定期主動監測標準化。設計治療啟動表，記錄任何治療啟動時就已經存在的異常，以避免未來與藥物相關的嚴重不良事件相混淆。設計治療監測表，主動監測與記錄發生在治療期間的不良事件。設計資料收集電子資料庫，以便收集與分析嚴重不良事件的資料。設計嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表，建立通報系統，於嚴重不良事件發生時，無論其嚴重程度及是否可歸因於病人接受的任何藥品，都及時通報。評估嚴重不良事件，是否可歸因於病人接受的任何藥品，以確立因果關係。執行過程中，發現治療啟動表、治療監測表、及嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表有不當之處，就進行修改。</p> <p>研究結果： 本計劃於IRB核准後，106年5月始正式納入個案。監測期間共納入77位MDR/RR-TB個案，平均年齡為57.5歲；男性56位(72.7%)、女性21位(27.3%)。監測期間共有56件(35位個案，佔45.5%)藥物不良反應事件通報。嚴重不良事件有11件(9位個案，佔11.7%)。嚴重不良事件中，以導致住院居多。重度不良事件有10件(6位個案，佔7.8%)；有35件(24位個案，佔31.2%)因不良事件導致停藥。由初步資料分析顯示，約有半數個案治療期間會因為藥物副作用會產生各種不同的臨床症狀或檢驗異常，需密切監測變化。在整體不良事件通報中，有14位個案致永久停藥，約佔整體個案18.2%。停用藥物以kanamycin(7)為最多，其次分別為cycloserine(3)、ethambutol(3)、pyrazinamide(3)、levofloxacin(1)、linezolid(1)、Para-aminosalicylic acid (Paser)(1)等。</p>					

結論及建議：

結核藥物安全主動監測及管理之執行框架已初步建立，但是還需繼續研究治療啟動表、治療監測表、及嚴重、重度、導致停藥之不良事件通報表示否仍有不當之處，以進行修改。期能在計畫完成時，總結 MDR-TB 病人的結核藥物安全主動監測與管理之經驗，以及使用新抗結核藥、新興MDR-TB 治療處方及 XDR-TB 治療處方的抗藥結核個案，出現藥物不良反應之情形，供防疫政策參採。

計畫英文摘要

Objective

Following WHO's "active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM) framework for implementation", to establish aDSM at five multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) teams of Taiwan MDR-TB Consortium (TMTC) that was established in May 2007 by Taiwan Centers for Disease Control, in order to actively and systematically monitor and manage serious adverse drug events among MDR-TB patients, especially those who are treated with new anti-tuberculosis drugs, shorter MDR-TB regimen and XDR-TB regimen.

Methods

To establish the framework of aDSM, we standardized the active and systemic monitoring of the five MDR-TB teams. We have designed a treatment initiation form, taking WHO sample form into consideration, to record any abnormality at baseline, in order to prevent confusion with adverse serious events that occur during treatment. We have designed a treatment review form to systematically monitor and record all serious adverse events that occur during MDR-TB treatment. We have designed a reporting form of adverse reactions that are serious, or severe, or leading to suspension of anti-TB medicines. We have established a reporting system to report all serious adverse events. We have continued revising these forms when weakness and limitation of the forms were identified.

Results

Case enrollment started in May 2017 after obtaining the approval of IRB. To date a total of 77 patients have been enrolled, in whom 56 (72.7%) were male and 21 (27.3%) female. Their mean age was 57.5 years old. By the end of 31 Oct 2017, 35 (45.5%) patients have 56 adverse events that were either serious, and/or severe, and/or resulting in suspension of at least one anti-tuberculosis drug. Nine (11.7%) patients had experienced 11 serious adverse events (SAEs), in which hospitalization predominant. Six (7.8%) patients had 10 severe AEs by CTCAE classification. 24 (31.2%) patients had 35 AEs that resulted in suspension of anti-TB drugs, in which 14 (18.2%) patients had at least one anti-TB drugs permanently suspended, including ycloserine(3)、ethambutol(3)、pyrazinamide(3)、levofloxacin(1)、linezolid(1)、Para-aminosalicylic acid (Paser)(1).

Conclusion

The draft framework of aDSM has been established, but continuous revision based on findings of implementation is still required before a final framework of aDSM is in place.

新增日期：2017/07/06 確認日期： 最新修改日期：2017/12/04

國研院科技政策中心製表／印製日期：2017/12/05