



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 10. No. 04

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科
電話：(04) 36060666-4029 傳真：(04) 25362258
◆ 2019 年 08月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：藥物引起之胃食道逆流介紹	p.02
醫藥專欄：多發性骨髓瘤用藥選擇 -Daratumumab (Darazalex®)	p.06
全民健保藥品給付相關規定異動	p.13

家庭藥師
Family Pharmacist



藥物引起之胃食道逆流介紹

洪培原 藥師 撰稿

前言

西元 1995 年時台灣統計胃食道逆流盛行率約為 5%，而根據 2018 年衛生福利部最新調查結果顯示胃食道逆流盛行率已經提升為約 20%，如此快速的進展幅度與國人的飲食習慣改變及不良的生活作息有密切關聯，而胃食道逆流的傷害不僅僅是症狀造成的不適，長期累積下來的傷害更可能引發食道病變或食道癌。台灣於 1993 年便已邁入高齡化社會 (65 歲以上老年人口佔總人口數 7%)，並於 2018 年 65 歲以上老年人口正式超過 14% 而進入高齡社會，而根據國民健康署的統計資料，將近七成的 65 歲以上老年人同時患有兩種慢性疾病，平均同時使用將近五種的藥物，因此在人口老化的趨勢之下，國人的用藥只會愈加複雜多樣，而其中某些藥物的使用可能會導致胃食道逆流或是使症狀惡化，因此了解這些藥物的種類以及機轉便顯得十分重要^[1]。

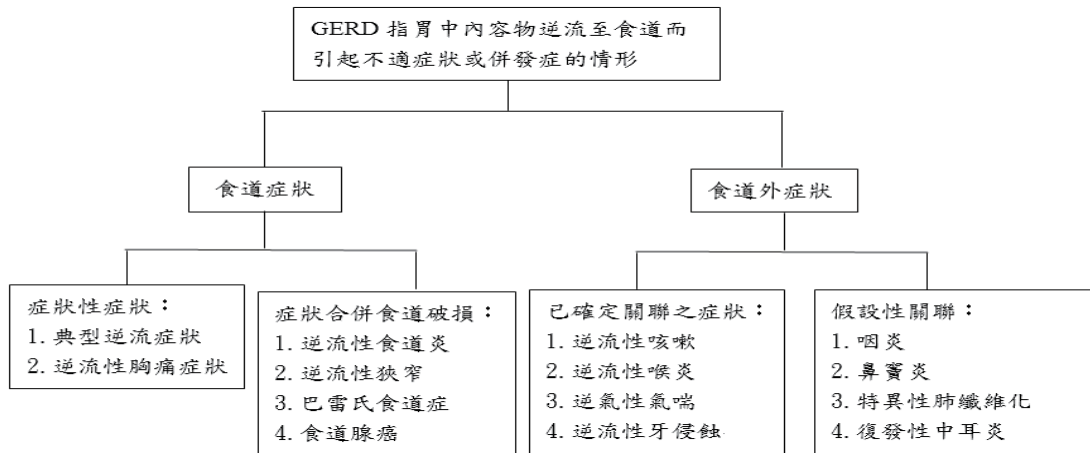
認識胃食道逆流

胃食道逆流 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 指的是胃裡的內容物逆流至食道的症狀，通常發生於吃飽飯後的一至兩小時內。造成的原因大致可以區分為以下三種：(1) 下食道括約肌 (lower esophageal sphincter, LES) 的收縮功能失常被認為是最有相關的原因，LES 無法緊密關閉導致胃裡的食物以及胃酸逆流至食道導致食道黏膜受損，逆流物有時會上升至喉嚨而傷及聲帶，甚至嗆咳吸入而導致吸入性肺炎的感染風險。(2) 食道黏膜清除作用失調導致食道蠕動障礙及唾液分泌障礙，進而引起逆流物在食道下端徘徊而產生逆流症狀；食道黏膜本身可以中和胃內容物的酸性，一旦此屏障受到損害，食道黏膜就會受到胃內酸性物質的侵蝕破壞。(3) 胃排空功能障礙導致胃內消化物滯留，增加逆流風險。某些危險因子也可能導致發作的機率上升，例如：抽菸所吸入的尼古丁會造成 LES 壓力下降，又會損害食道黏膜、患有慢性阻塞性肺病、年長及過重等皆可能造成罹患胃食道逆流的風險上升^[2]。

胃食道逆流的患者不一定會感受到不適的症狀，常見典型症狀包含心口灼熱 (火燒心) 及胃酸逆流；非典型症狀則包含胸口悶痛、喉嚨異物感、牙齦侵蝕、聲音沙啞及氣喘等，醫學上可根據蒙特婁定義依照症狀屬於食道內或外而區分胃食道逆流的各種形態 (圖一)。胃食道逆流包括非糜爛性逆流 (non-erosive reflux disease, NERD)、逆流性食道炎 (reflux esophagitis, RE)、糜爛性食道炎 (erosive esophagitis, EE) 及巴雷氏食道症 (Barrett's



esophagus, BE)，其中巴雷氏食道症是由於食道表皮長期受到胃酸侵蝕而發炎，導致原本屬於鱗狀上皮細胞分布的食道轉變為柱狀上皮細胞，有些學者認為巴雷氏食道症屬於癌前病變，產生此種情形的患者將來罹患食道癌的機率會上升，但目前尚無定論，而胃食道逆流的嚴重程度可以透過洛杉磯分級表示（表一）^[3]。



圖一、蒙特婁定義胃食道逆流型態

分級	
A	一個或多個 $\leq 5\text{mm}$ 黏膜破損，侷限於皺壁。
B	一個或多個 $>5\text{mm}$ 黏膜破損，但未連續於兩皺壁。
C	一個或多個連續於兩個或以上皺壁的破損，但不超過 75% 食道圓周。
D	一個或多個連續於兩個或以上皺壁的破損，超過 75% 食道圓周。

表一、洛杉磯分級定義胃食道逆流的嚴重程度

治療方法

在 GERD 的治療當中，最初都會先請病人調整生活型態，在飲食方面避免食用過度油膩含高脂肪的食物，並且控制適當的飲食，切勿暴飲暴食，以少量多餐的方式作為進食方式，吃完東西也不可立即躺平；睡前二到四小時前切勿進食，且在睡眠時宜將頭部處墊高 15 至 20 公分，讓胃內容物較不易逆流至食道；若有吸菸習慣者最好戒菸以免影響 LES 張力以及食道黏膜的功能；咖啡、茶及可樂等對腸胃道刺激性較大的飲料也盡量避免飲用^[3]。

若調整生活型態成效不佳則需搭配藥物治療，常用藥物包括制酸劑、H2 受體阻抗劑 (H2 receptor antagonists)、氫離子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitor, PPI)。PPI 使用上建議治療 4-8 週，若症狀緩解可降階治療，例如：降低 PPI 使用劑量或頻率、改用 H2 receptor antagonists 或制酸劑等，因為長期使用 PPI 藥物會有高胃泌素血症風險，使胃分泌胃酸的能力增加，然而，當停止使用 PPI 後因高胃泌素血症不會立即恢復正常，所以容易產生反彈性的胃酸分泌增加，導致胃腸道的不適；另外，有研究指出長期使用 PPI 也可能增加骨折的風險，推測可能為胃酸抑制導致胃內 pH 值上升影響鈣的吸收。而在台灣健保規範的使用說明下，PPI 主要是依據上消化道內視鏡結果以及洛杉磯分級來作為健保給付的使用期限，在分級 A 及 B 的患者健保給付可以使用四個月，而在分級 C 及 D 的話者則可延



長使用期限至一年^[4]。GERD 患者若經藥物治療效果仍不佳，或產生嚴重的併發症如出血、食道狹窄或巴雷氏食道症，可以考慮使用外科手術治療。手術包含內視鏡縫合、內視鏡摺疊術、黏膜下充填注射術及電燒等方法^[5]。

引起 GERD 的藥物

除了病人本身因胃食道病變造成功能失調外，某些藥物因其藥效的特性亦會加重原本 GERD 的症狀，有些藥物本身就會導致 GERD 的發生，以下將論述各類藥物引起 GERD 的機轉（表二）：

非類固醇抗發炎藥物 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 及 Aspirin

此類藥品導致胃食道逆流的原因較不明確，可能機轉有幾種：(1) 由於抑制 cyclooxygenase(COX) 酵素的活性而導致前列腺素分泌減少，導致其保護胃黏膜的效果下降 (2) 延緩胃排空時間，因而造成胃酸滯留於胃部，增加其逆流至食道傷害黏膜的機會，因而加重 GERD 的症狀^[6]。根據研究顯示，使用 NSAIDs 及 aspirin 的人較未使用者有高出 1.7 倍的機率產生 GERD^[7]。在另一個實驗中，使用 NSAIDs 與未使用者的 GERD 程度並無差異，但使用 NSAIDs 的組別較容易產生 GERD 的症狀 (OR: 2.0, 95% CI 1.3-3.0)^[8]。在 NSAIDs 中，naproxen 似乎較不會引起 GERD，根據一篇研究收錄九位健康受試者，隨機分派至兩組，實驗組接受 naproxen 500mg BID，而控制組則使用安慰劑，使用一個禮拜後追蹤胃內 pH 值小於 4 的時間以及 LES 壓力。實驗結果發現安慰劑組胃內 pH 小於 4 的時間為 5.5 +/- 1.4% 小時，而實驗組胃內 pH 小於 4 的時間為 5.4 +/- 1.5% 小時，兩組沒有顯著差異；安慰劑組的 LES 壓力為 32.3 +/- 4.2 mm Hg，而實驗組為 29.9 +/- 3.3 mm Hg，兩組沒有顯著差異。因此在 GERD 患者選擇使用 NSAIDs 時，naproxen 是比較好的選擇^[9]。

雌性賀爾蒙或避孕藥

雌性賀爾蒙及避孕藥會促使體內一氧化氮的合成，進而導致 LES 的壓力下降而導致 GERD^[10]。在一個隨機分配的實驗中，追蹤停經後的婦女使用 estrogen 或是安慰劑的個案在一年後產生 GERD 的機率，發現使用 estrogen 的組別是 4.2%，而使用安慰劑的組別是 3.1% (OR: 1.35, 95% CI 0.99-1.85)，雖無統計上顯著差異，但使用 estrogen 組的 GERD 發生率相對較高，而在一年之後再次評估 GERD 患者使用賀爾蒙與安慰劑後病情症狀程度並無差異^[11]。

口服雙磷酸鹽類

由於雙磷酸鹽類藥物本身對於食道有刺激性，因此對有食道蠕動障礙的患者來說使用雙磷酸鹽類本身即為禁忌。國外研究顯示大約有六成的患者在使用雙磷酸鹽後有胃食道逆流及



火燒心的症狀發生，而針對使用雙磷酸鹽類的婦女做調查，發現使用者較安慰劑組別容易有胃酸方面的症狀發生 (OR: 1.6, 95% CI 1.2-2.7)^[12]。因此建議患者使用此藥物時切記要保持上身直立，以及多喝水以利雙磷酸鹽藥物進入胃中，避免停留於食道造成食道損傷而引起胃食道逆流。

鈣離子阻斷劑 (calcium channel blockers, CCB)

鈣離子阻斷劑本身會降低 LES 的壓力，同時會影響食道收縮的功能及延緩胃排空，因此有造成 GERD 的風險。在日本的一項實驗發現，原先沒有使用 CCB 的 241 人在使用六年後，有 15.4% 的人產生 GERD ($P \leq 0.01$)，尤其在 pepsinogen I / II ratio (PG I / II ratio) 較高的族群更容易發生 GERD (PG I/II ratio <3 : 3.8%，PG I/II ratio 3~6: 11.8%，PG I/II ratio >6 : 33.3%, $P < 0.01$)^[13]。在另一個追蹤一年的實驗中，原先有 GERD 的患者使用 CCB 之後有 45.4% 的人症狀加劇 ($P \leq 0.0001$)，而未罹患 GERD 的人在使用 CCB 以後有 35.3% 新產生 GERD 的症狀 ($P = 0.001$)。CCB 的藥品中又以 dihydropyridine 類的藥物較 nondihydropyridine 易產生 GERD 症狀 (OR: 2.7, 95% CI 1.24-5.73)，因此若是 GERD 患者需要使用 CCB 可以考慮使用 nondihydropyridine 類^[14]。

三環抗憂鬱藥物

抗憂鬱藥物中的三環抗憂鬱藥品，由於其作用中含有抗膽鹼的效果會導致 LES 壓力下降，因而引起 GERD 的症狀。研究顯示使用三環抗憂鬱藥物者較容易產生 GERD，而其產生的比率與使用藥物的時間長短有關，使用天數少於三個月者較未使用者產生 GERD 的機率多出 1.48 倍 (95% CI 1.07-2.06)，而使用天數超過三個月者較未使用者產生 GERD 的機率多出 2.06 倍 (95% CI 1.43-2.97)。而此類藥物中又以 amitriptyline 導致 GERD 的機率最高，使用此藥品的患者產生 GERD 的機率較未使用者多出 1.71 倍 (95% CI 1.22-2.40)，而使用 amitriptyline 超過三個月者風險更高，較未使用者高出 2.19 倍 (95% CI 1.32-3.64)。而 dothiepin 及 lofepramine 產生 GERD 的機率則較低，分別僅高出 1.4 及 1.39 倍 [15]。而在另一個平均追蹤 3.3 年的研究中，發現 SSRI 及 SNRI 機轉的藥物則沒有產生 GERD 的危險，因此臨床上可以做為選擇^[16]。

Benzodiazepines(BZDs) 類藥品

BZDs 類藥品導致 GERD 的原因為 LES 壓力下降。研究使用 5mg 及 10mg diazepam，發現降低 LES 壓力與藥物的劑量是有相關性的，在使用 5mg diazepam 的組別，LES 壓力降低了 18.9%，而使用 10mg diazepam 的組別則降低了 37.8% [17]。一篇針對使用新一代的 BZD 藥物 alprazolam 0.25mg TID 與安慰劑的比較，發現此類新一代的 BZDs 並不會降低 LES 的壓力，因此若是 GERD 患者要使用 BZDs 可以考慮 alprazolam^[18]。



抗膽鹼藥物

抗膽鹼藥物會降低 LES 的壓力，儘管能夠減少胃酸的分泌，但同時也減緩了胃排空以及唾液的分泌，使唾液於食道下端中和胃酸的效果減弱造成 GERD。在一項研究中針對使用抗膽鹼藥品 hyoscine N-butyl bromide 與安慰劑做比較，研究收納 10 名 GERD 患者以及 10 名健康受試者，分別接受 hyoscine N-butyl bromide 10mg/tab TID 以及安慰劑，並分別追蹤兩組別的狀況。研究發現在 GERD 患者以及健康受試者中，使用 hyoscine N-butyl bromide 10mg/tab TID 的組別其 GERD 的發作頻率都明顯升高 ($P<0.02$)；而另外追蹤胃內 pH 值小於 4 的時間，也明顯發現無論是 GERD 患者或是健康受試者，使用 hyoscine N-butyl bromide 的組別較長 ($P<0.05$)；但追蹤 24 小時平均胃內酸鹼值則兩組並無差異^[19]。

降低 LES 壓力	Beta-adrenergic agonists
	賀爾蒙
	Anticholinergics
	CCB
	Benzodiazepines
	抗膽鹼藥品
	三環抗憂鬱藥
造成食道損傷	雙磷酸鹽類
影響胃排空及胃黏膜保護	NSAIDs · Aspirin

表二、藥物造成 GERD 原因

結語

由於近年 GERD 的盛行率上升以及民眾用藥複雜多樣，期許能透過本篇藥物介紹，提升臨床醫療同仁對於此疾病的相關認知及在藥物治療的選擇上必須考慮到是否會加重病人 GERD 症狀，以利病人用藥安全。

參考資料

- 譚健民。胃食道逆流疾病：一種常見現代文明病。台灣醫界。2008；vol.51,No.9。
- 郭昭宏。淺談胃食道逆流疾病及其治療。高雄醫師會誌。2012；vol.20,No.4。
- 廖思嘉、葉宏仁、柯忠旺等。胃食道逆流疾病之處置現況。內科學誌。2010；20:381-390。
- 葉怡柔、楊士磐、童玟津等。淺談非糜爛性逆流症治療。藥學雜誌。2015；vol.31,No.3。
- 台灣消化醫學會 (2008)·胃食道逆流疾病診斷與治療共識·取自 <http://www.gest.org.tw/meeting/content.asp?ID=1>
- McCarthy D.M.. Prevention and treatment of gastrointestinal symptoms and complications due to NSAIDs. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2001; 15: 755-73.
- Pandeya N, Green A.C, Whiteman D.C. Prevalence and determinants of frequent gastroesophageal reflux symptoms in the Australian community. Dis Esophagus. 2012;25: 573-83.
- Ryan P, Hetzel D.J, Shearman D.J et.al. Risk factors for ulcerative reflux oesophagitis: a case-control



- study. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995;10:306-12.
- 9.Scheiman J.M, Patel P.M, Henson E.K et.al. Effect of naproxen on gastroesophageal reflux and esophageal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 754-7.
- 10.Nordenstedt H, Zheng Z, Cameron A.J et.al. Postmenopausal hormone therapy as a risk factor for gastroesophageal reflux symptoms among female twins. *Gastroenterology*. 2008; 134:921-8.
- 11.Zheng Z, Margolis K.L, Liu S et.al. Effects of estrogen with and without progestin and obesity on symptomatic gastroesophageal reflux. *Gastroenterology*. 2008;135:72-81.
- 12.Ettinger B, Pressman A, Schein J. Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care*. 1998;4:1377-82.
- 13.Miyamoto M, Haruma K, Kuwabara M et.al. High incidence of newly-developed gastroesophageal reflux disease in the Japanese community: a 6-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:393-7.
- 14.Mungan Z, Pınarbaşı Ş.B. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease? *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(Suppl 1);S38-S43.
- 15.Soest E.M, Dieleman J.P, Siersema P.D et.al. Tricyclic antidepressants and the risk of reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1870-7.
- 16.Martín-Merino E, Ruigómez A, García R.L et.al. Depression and treatment with antidepressants are associated with the development of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1132-40.
- 17.Rushnak M.J, Leevy C.M. Effect of diazepam on the lower esophageal sphincter. A double-blind controlled study. *Am J Gastroenterol*. 1980;73:127-30.
- 18.Singh S, Bailey R.T, Stein H.J et.al. Effect of alprazolam (Xanax) on esophageal motility and acid reflux. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:483-8.
- 19.Ciccaglione A.F, Grossi L, Cappello G et al. Effect of hyoscine N-butylbromide on gastroesophageal reflux in normal subjects and patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 2306-11.



多發性骨髓瘤用藥選擇 -Daratumumab (Darazalex®)

沈逸婷 藥師 撰稿

前言

多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma, MM) 是一種源自漿細胞的惡性腫瘤，臨床上常表現出骨骼的破壞、腎衰竭、貧血及高鈣血症。多發性骨髓瘤是一發生於老年人且不易治癒的疾病，目前並沒有明確的致病原因。台灣 2016 年多發性骨髓瘤發生率 (每 10 萬人口) 男性為 2.91、女性為 2.40，當年度初次經顯微鏡檢診斷者共計 625 人，佔惡性淋巴瘤個案數的 18.24%。統計上藥品使用以類固醇最多，占 72.96%，其次為標靶治療和免疫治療^[1]。

現行美國 FDA 核准用於治療多發性骨髓瘤的藥品包含：(1) 化學療法：melphalan、vincristine、cyclophosphamide、etoposide、doxorubicin、liposomal doxorubicin、bendamustine。(2) 類固醇。(3) 免疫修飾劑：thalidomide、lenalidomide、pomalidomide。(4) 蛋白酶體抑制劑：bortezomib、ixazomib、carfilzomib。(5) Histone deacetylase (HDAC) inhibitors：panobinostat。(6) 單株抗體：daratumumab、elotuzumab。最新 2019 年美國 NCCN Guidelines 對於不適合接受自體幹細胞移植的新診斷成人患者和復發性多發性骨髓瘤患者，其建議治療藥品組合如表一^[2]。目前除了 carfilzomib 外，其餘藥品皆已取得台灣藥證。而 ixazomib, panobinostat, daratumumab 和 elotuzumab 則未列入健保給付項目。

表一、多發性骨髓瘤首選治療藥品^[2]

Primary therapy for non-transplant candidates	
Preferred regimens	
•Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone	•Bortezomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone
•Lenalidomide/low-dose Dexamethasone	•Daratumumab/Bortezomib/Melphalan/Prednisone
Other recommended regimens	
•Carfilzomib/Lenalidomide/Dexamethasone	•Ixazomib/Lenalidomide/Dexamethasone
•Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone	
Therapy for previously treated multiple myeloma	
Preferred regimens	
•Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone	•Daratumumab/Bortezomib/Dexamethasone
•Carfilzomib (twice weekly)/Dexamethasone	•Daratumumab/Lenalidomide/Dexamethasone
•Carfilzomib (weekly)/Dexamethasone	•Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone
•Carfilzomib/Lenalidomide/Dexamethasone	•Ixazomib/Lenalidomide/Dexamethasone
Other recommended regimens	
•Bendamustine/Bortezomib/Dexamethasone	•Ixazomib/Dexamethasone
•Bendamustine/Lenalidomide/Dexamethasone	•Ixazomib/Pomalidomide/Dexamethasone
•Bortezomib/Liposomal doxorubicin/Dexamethasone	•Lenalidomide/Dexamethasone
•Bortezomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone	•Panobinostat/Bortezomib/Dexamethasone
•Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone	•Panobinostat/Carfilzomib
•Cyclophosphamide/Lenalidomide/Dexamethasone	•Panobinostat/Lenalidomide/Dexamethasone
•Bortezomib/Dexamethasone	•Pomalidomide/Cyclophosphamide/Dexamethasone
•Daratumumab	•Pomalidomide/Dexamethasone
•Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone	•Pomalidomide/Bortezomib/Dexamethasone
•Elotuzumab/Bortezomib/Dexamethasone	•Pomalidomide/Carfilzomib/Dexamethasone
•Elotuzumab/Pomalidomide/Dexamethasone	



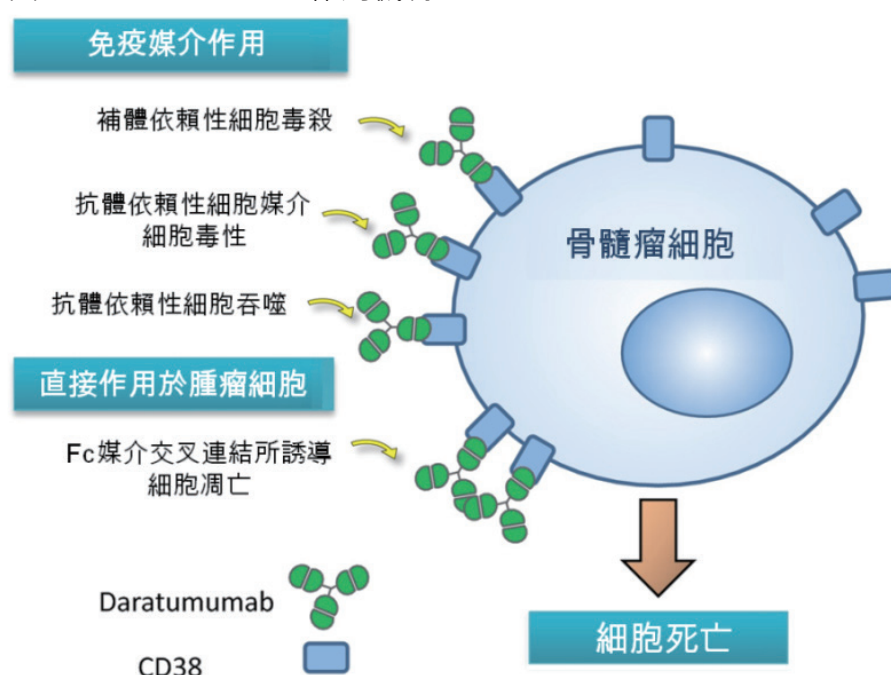
新型多發性骨髓瘤藥物 -Daratumumab

2015 年 Daratumumab 於美國上市，2017 年取得台灣藥品許可。台灣主要核准的適應症為：(1) 與 bortezomib, melphalan 及 prednisone 併用，治療不適合接受自體幹細胞移植的新診斷多發性骨髓瘤成人病人。(2) 與 lenalidomide 加 dexamethasone 或與 bortezomib 加 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法治療的多發性骨髓瘤成人病人。(3) 做為單一治療用藥，治療先前曾接受治療 (包括一種蛋白酶體抑制劑與一種免疫調節劑) 且在最後一種療法之治療下出現疾病惡化現象的復發性或難治性多發性骨髓瘤成人病人^[3]。2019 年 6 月美國 FDA 核准 daratumumab 併用 lenalidomide 和 dexamethasone 用於治療無法進行自體幹細胞移植的新診斷多發性骨髓瘤患者。

Daratumumab 作用機轉

Daratumumab 為針對細胞表面因子 CD38 的人類 IgGk 單株抗體，CD38 為高度表現在骨髓瘤細胞表面的穿膜醣蛋白，並少量表現在正常淋巴細胞、骨髓細胞和一些非造血組織。CD38 的功能很多，可做為受體啟動細胞內訊息傳遞，使細胞進行活化和複製；也可充當細胞附著因子；或是胞外酶催化 NAD⁺ 和 NADP⁺ 轉換，調節細胞內鈣離子訊號和修飾免疫反應。骨髓瘤細胞高度表現 CD38 提供了治療標的物^[4]。Daratumumab 有直接和間接殺死腫瘤細胞的活性，包含：(1) 直接在 Fc 所媒介的交叉連結作用誘導細胞凋亡。(2) 補體依賴性細胞毒性作用 (CDC)。(3) 抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性作用 (ADCC)。(4) 抗體依賴性細胞的吞噬作用 (ADCP)，最終抑制表現 CD38 的腫瘤細胞生長，引發腫瘤細胞死亡 (圖一)^[5]。

圖一：Daratumumab 作用機轉^[5]



Daratumumab 用法

對於多發性骨髓瘤建議劑量為 16 mg / kg，治療之併用藥品與時程如表二^[3]。肝、腎功能不佳者不需調整劑量。使用時以 0.9 % NaCl 稀釋後靜脈輸注給藥，初始輸注速率為 50mL/hr，未出現輸注反應狀況下，每小時可提高 50mL/hr，最大輸注速率為 200mL/hr。所有病人應在輸注前 1-3 小時，投予皮質類固醇、解熱劑、抗組織胺藥物來降低發生輸注相關反應風險。

表二、Daratumumab 投藥時程^[3]

適應症	藥品	週次	投藥時程
新診斷 多發性骨髓瘤	Daratumumab 與bortezomib、melphalan、 prednisone [VMP]	第1-6週	QW
		第7-54週	Q3W
		第55週以上	Q4W
復發性/難治性 多發性骨髓瘤	Daratumumab 與bortezomib、dexamethasone [Rd]	第1-9週	QW
		第10-24週	Q3W
		第25週以上	Q4W
	Daratumumab單用 或與lenalidomide、dexamethasone [Vd]	第1-8週	QW
		第9-24週	Q2W
		第25週以上	Q4W

Daratumumab 藥物動力學

依單一療法 Q4W 投予 daratumumab 時，五個月後會達到穩定狀態。單一及合併療法中央分佈體積為 4.4-4.7 升，排除半衰期的平均值為 18-22 天。併用藥品並不會影響 daratumumab 的藥物動力學。

Daratumumab 臨床療效

新診斷多發性骨髓瘤臨床試驗，顯示 D-VMP (Daratumumab-Bortezomib/Melphalan/Prednisone) 組中的無惡化存活時間 (PFS) 有較 VMP 組改善的現象；27 個月試驗期間 D-VMP 組並未達到中位 PFS，VMP 組的中位 PFS 則為 18.1 個月 (風險比 0.5；95% CI:0.38, 0.65；p < 0.0001)，顯示使用 D-VMP 疾病惡化或死亡的風險降低了 50%。

復發性 / 難治性多發性骨髓瘤方面，與 lenalidomide 及 dexamethasone 合併治療，21 個月試驗期間 DRd (Daratumumab-Lenalidomide/Dexamethasone) 組未達到中位 PFS，Rd 組的中位 PFS 則為 18.4 個月 (風險比 0.37；95% CI :0.27, 0.52；p < 0.0001)，表示使用 DVd 治療疾病惡化或死亡的風險較 Vd 組降低了 63%。與 bortezomib 及 dexamethasone 合併治療，15 個月試驗期 DVd (Daratumumab-Bortezomib/Dexamethasone) 組並未達到中位 PFS，Vd 組的中位 PFS 則為 7.2 個月 (風險比 0.39；95% CI:0.28, 0.53；p< 0.0001)，表示使用 DVd 治療疾病惡化或死亡的風險較 Vd 組降低了 61%。



Daratumumab 不良反應及檢驗干擾注意事項

此藥常見副作用為淋巴球減少 (72%)、嗜中性白血球減少 (60%)、血小板減少 (48%)、輸注相關反應 (48%)、貧血 (45%)、疲倦 (39%)、噁心 (27%)、背痛 (23%)、咳嗽 (21%)、上呼吸道感染 (20%)、周邊感覺神經病變 (20%)。

CD38 除高度表現在 Myeloma 細胞外，同時也表現於自然殺手 (Nature Killer, NK) 細胞和紅血球 (RBC) 細胞上。Daratumumab 會使 NK 細胞數量下降，NK 細胞主要影響個體先天免疫，因此治療期感染的風險上升。臨床試驗顯示治療期間上呼吸道感染的風險比為 1.59(95% CI, 1.33-1.91; P =0.00001)；肺炎風險比為 1.48 (95% CI, 1.14-1.93; P =0.002)^[6]。臨床試驗中有 2-5% 患者發生帶狀皰疹病毒再活化^[3]，NCCN 則建議使用 daratumumab 治療前先施打帶狀皰疹疫苗。仿單指示給藥後一週內要開始預防性抗病毒藥品的給予，並持續到用藥結束後三個月。

Daratumumab 會與 RBCs 上的 CD38 結合，因此會干擾血液相容性試驗，使抗體篩檢與交叉配血試驗產生偽陽性的結果。其解決方式是使用 dithiothreitol (DTT) 處理 RBCs 以中斷結合作用或是進行基因型檢測。如果須緊急輸血，可依照血庫常規給予非交叉配血的 ABO/RhD 相容 RBCs。NCCN 則建議治療前需進行 RBC 表型和抗體分析，以利後續比對。仿單標示囑咐病人準備輸血時應告知相關人員，且醫療團隊與血庫必須密切溝通以避免檢測缺失。

因為 daratumumab 為人類 IgGκ 單株抗體，在監測疾病單株免疫球蛋白 (M 蛋白) 的血清蛋白電泳 (SPE) 分析及免疫固定 (IFE) 分析中皆可檢出。造成帶有 IgGκ 蛋白之骨髓瘤病人 SPE 與 IFE 分析結果呈現偽陽性，從而影響初步完全療效反應評估的結果。當懷疑 daratumumab 造成干擾時，則考慮使用專一性的 IFE 測定法，使 daratumumab 從病人血清中內源性 M 蛋白分開，以評估完全療效反應。

結論

CD38 為新的多發性骨髓瘤治療標的物，可作為新的治療骨架。於不適合自體幹細胞移植的新診斷個體或復發型的患者，單獨使用或合併使用 Anti-CD38 單株抗體提供了另一個治療選擇。除 daratumumab 外，isatuximab 也同為 Anti-CD38 單株抗體且已完成第三期臨床試驗，isatuximab 併用 pomalidomide 和 dexamethasone 於復發性 / 難治性多發性骨髓瘤患者，可降低疾病進展或死亡達 40%，預定於 2020 年 4 月取得美國 FDA 藥證^[7]。新的臨床試驗顯示 daratumumab 也可用於治療 AL amyloidosis，AL amyloidosis 為骨髓中的漿細胞不正常的過度分泌澱粉樣輕鏈 (amyloid light chain) 沉積於多個系統組織，影響心臟、肺部、腸胃道、肝臟、腦部或腎臟，所以針對漿細胞表面 CD38 的 daratumumab 同樣有其療效^[8]。相信未來對於 CD38 的治療藥品會持續增加，並應用於更多的適應症。台灣目前 daratumumab 尚未列入健保給付項目，未來如納入健保的給付，對多發性骨髓瘤患者而言，除可減輕經濟負擔，還能獲得更完善的治療。



References :

1. 衛生福利部國民健康署。中華民國 105 年癌症登記報告。取自 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=10227> 中華民國 105 年癌症登記報告 .pdf。出版 2016 年。摘取 2019 年 07 月 15 日。
2. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 3.2019-June 19, 2019.
3. Daratumumab (Darazalex™) 中文仿單。衛部菌疫輸字第 001056 號。
4. Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC, et.al. Daratumumab in multiple myeloma. Cancer. 2019 Jul 15;125(14):2364-2382.
5. Syed YY. Daratumumab: A Review in Combination Therapy for Transplant-Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Drugs. 2019 Mar;79(4):447-454.
6. Ticona K, Tun A, Guevara E. Risks of upper respiratory tract infection and pneumonia in patients with multiple myeloma receiving daratumumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2018;36: e20005.
7. Emily Smith, Miles Prince, Paul Richardson. ASCO 2019 | ICARIA MM: Isatuximab + pomalidomide + dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: phase III results. 取自 <https://multiplemyelomahub.com/medical-information/asco-2019-icaria-mm-isatuximab-pomalidopoma-dexamethasone-for-relapsed-refractory-multiple-myeloma-phase-iii-results>. Jun 11, 2019.
8. Khouri J, Kin A, Thapa B, et.al. Daratumumab proves safe and highly effective in AL amyloidosis. Br J Haematol. 2019 Apr;185(2):342-344.



全民健保藥品給付相關規定異動(108年06月)

修正後給付規定

公告主旨：自 108 年 06 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Eltrombopag (Revolade)

Megestrol 口服液劑

Eculizumab (Soliris)、高單位免疫球蛋白

Sorafenib (Nexavar)、Regorafenib (Stivarga)、Gefitinib (Iressa)

Erlotinib (Tarceva)、Afatinib (Giotrif)

免 疫 檢 查 點 PD-1、PD-L1 抑 制 劑 (Atezolizumab、Nivolumab、Pmbrolizumab)

C 型肝炎全口服治療藥品 (Zepatier、Harvoni、Sovaldi、Maviret、Epclusa)

血液治療藥物 Hematological drugs

一、Eltrombopag (如 Revolade)

1. 限用於 6 歲 (含) 以上 之慢性自發性 (免疫性) 血小板缺乏紫斑症 (ITP) 且對於其他治療 (例如：類固醇、免疫球蛋白等) 失敗患者，且符合下列情況之一者使用：

(1)、~~曾接受脾臟切除患者，且符合~~

~~I、治療前血小板 $\leq 20,000/\mu\text{L}$ 或有明顯出血症狀者。~~

~~II、治療 8 週後，若血小板無明顯上升或出血未改善，則不得再繼續使用。~~

(1)、未曾接受脾臟切除患者，且符合

I、~~II.~~ (略)

III、未曾接受脾臟切除患者須經事前審查同意使用，限用 ~~8 週~~ 12 週。

(2)、若曾接受脾臟切除患者，且符合

I、治療前血小板 $< 20,000/\mu\text{L}$ ，或有明顯出血症狀者。

II、治療 ~~8 週~~ 12 週 後，若血小板無明顯上升或出血未改善，則不得再繼續使用。

(3)、治療期間，不得同時併用免疫球蛋白，且 eltrombopag 與 romiplostim 不得併用。

2. 用於免疫抑制療法 (IST) 反應不佳的嚴重再生不良性貧血 (限 eltrombopag) 需同時符合下列條件：

(1)、不適於接受幹細胞移植的病患。

(2)、已接受或不適於接受抗胸腺細胞免疫球蛋白 (ATG) 治療之病患。

(3)、需經事前審查核准後使用。首次申請之療程以 4 個月為限，之後每 6 個月評估及申請，送審時需檢附血液檢查報告。

激素及影響內分泌機轉藥物

一、Megestrol 口服液劑



1. 限用於已排除其他可治療之體重減輕（如全身性感染、影響吸收的腸胃道疾病、內分泌疾病、腎臟或精神病）之具惡病質的後天免疫缺乏症候群患者及癌症患者。
2. 惡病質之條件包括最近 6 個月以上體重流失 >5%，或 BMI<20 且體重流失 >2%。

免疫製劑 Immunologic agents

一、Ecilizumab（如 Soliris）

1. 用於陣發性夜間血紅素尿症患者：（略）
2. 用於非典型性尿毒溶血症候群（Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, aHUS）病人：
 - (1)、定義：非典型性尿毒溶血症候群為突然發生急性腎衰竭、急性溶血性貧血及血小板 (<150,000/ μ L) 符合尿毒溶血症候群診斷，且不合併嚴重 ADAMTS13 功能欠損、分泌類志賀氏毒素大腸桿菌 (shiga-like toxin-producing *E. coli*, STEC) 感染、肺炎鏈球菌感染，且未具有相關併存疾病、藥物相關或其他等條件 (coexisting diseases/conditions) 者。少數也有可能因補體調節異常而產生非典型性尿毒溶血症候群，得視病患各別的情況由專家會議仔細評估及排除典型性尿毒溶血症候群的可能。
 - (2)、治療對血漿治療反應不佳之非典型溶血性尿毒症候群 (aHUS) 病人，且同時符合下列 I ~ III 之全部條件。（略）
 - (3)、符合尿毒溶血症候群診斷且排除以下情況：
 - I、「典型性尿毒溶血症候群」
 - II、「次發性非典型性尿毒溶血症候群」與下列情形相關者：（略）

二、高單位免疫球蛋白

限符合下列適應症病患檢附病歷摘要（註明診斷，相關檢查報告及數據，體重、年齡、性別、病史、曾否使用同一藥品及其療效...等）

1. 靜脈注射劑：
 - (1)、先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染時（需附六個月內免疫球蛋白檢查報告）
 - (2)、免疫血小板缺乏性紫斑症 (ITP) 經傳統治療效果不佳，若其血小板 < 80,000/ μ m³ 20,000/ μ m³ 且符合下列情況之一者：
 - I、有嚴重出血危及生命者。
 - II、需接受緊急手術治療者。
 - (3)、~~緊急狀況下—免疫血小板缺乏性紫斑症 (ITP) 病例合併血小板嚴重低下 (< 20,000/ μ m³)—雖未經傳統治療—但合併有嚴重出血—而又必須接受緊急手術治療者—~~免疫血小板缺乏性紫斑症 (ITP) 且於懷孕或分娩期間，或急性免疫血小板缺乏性紫斑症 (ITP) $\leq$ 18 歲兒童。
 - (4)、-(9).(略)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs



一、 Sorafenib (如 Nexavar)

1. (略)

2. 晚期肝細胞癌部分：

(1)、轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 [Child-Pugh A class](#) 晚期肝細胞癌成人患者，並符合下列條件之一：

I、肝外轉移 (遠端轉移或肝外淋巴結侵犯)

II、大血管侵犯 (腫瘤侵犯主門靜脈或侵犯左 / 右靜脈第一或第二分支)

III、經導管動脈化學藥物栓塞治療 (Transcatheter arterial chemoembolization, T.A.C.E.) 失敗者，需提供患者於 ~~6個月~~ 12個月 內 ≥ 3 次局部治療之記錄。

(2)、需經事前審查核准後使用，~~每次申請之療程以 2 個月為限~~ 初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用

(3)、每日至多處方 4 粒。

二、 Regorafenib (如 Stivarga)

1. 轉移性大腸直腸癌 (mCRC)：(略)

2. 胃腸道間質瘤 (GIST)：(略)

3. 肝細胞癌 (HCC)：

(1)、適用於曾接受 sorafenib 治療失敗後之轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之 [Child-Pugh A class](#) 晚期肝細胞癌成人患者。

(2)、需經事前審查核准後使用，初次申請之療程以 3 個月為限，之後每 2 個月評估一次。送審時需檢送影像資料，無疾病惡化方可繼續使用。

(3)、每日至多處方 4 粒。

三、 Gefitinib (如 Iressa)

1. 限單獨使用於

(1)、具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性 (即第 III B、[III C](#) 或第 IV 期) 之肺腺癌病患之第一線治療

(2)、(略)

四、 Erlotinib (如 Tarceva)

1. 限單獨使用於

(1)、具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性 (即第 III B、[III C](#) 或第 IV 期) 之肺腺癌病患之第一線治療

(2)、(略)

五、 Afatinib (如 Giotrif)

1. 限單獨使用於



- (1)、具有 EGFR-TK 基因突變之局部侵犯性或轉移性 (即第Ⅲ B、Ⅲ C 或第Ⅳ期) 之肺腺癌病患之第一線治療
- (2)、先前已使用過第一線含鉑化學治療，但仍惡化的局部晚期或轉移性之鱗狀組織非小細胞肺癌之第二線治療。

2. 使用注意事項

- (1)、用於具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性肺腺癌之第一線治療：病歷應留存確實患有肺腺癌之病理或細胞檢查報告，及 EGFR-TK 基因突變檢測報告。
- (2)、用於局部晚期或轉移性之鱗狀組織非小細胞肺癌之第二線治療：病歷應留存曾經接受含鉑類化學治療之證明，及目前又有疾病惡化之影像診斷證明 (如胸部 X 光、電腦斷層或其他可作為評估的影像)，此影像證明以可測量 (measurable) 的病灶為優先，如沒有可以測量的病灶，則可評估 (evaluable) 的病灶亦可採用。
- (3)、每次處方以 4 週為限，再次處方時需於病歷記錄治療後相關臨床資料，如每 4 週需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查，每 8 至 12 週需進行完整療效評估 (如胸部 X 光或電腦斷層)。
- (4)、使用本藥品後，除因耐受性不良，否則不得轉換類似藥理機轉之其他酪胺酸激酶阻斷劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)。
- (5)、本藥品與 gefitinib (如 Iressa) 及 erlotinib (如 Tarceva) 不得併用。

六、免疫檢查點 PD-1、PD-L1 抑制劑 (如 atezolizumab ; nivolumab ; pembrolizumab)

1. 本類藥品得於藥品許可證登載之適應症及藥品仿單內，單獨使用於下列患者：

- (1)、(略)
- (2)、非小細胞肺癌：
 - I、(略)
 - II、先前已使用過 platinum 類化學治療失敗後，又有疾病惡化，且 EGFR/ALK 腫瘤基因為原生型之晚期鱗狀非小細胞肺癌成人患者。~~(倘有 anti-EGFR 藥物擴增給付用於此適應症時—本款即同步限縮用於 EGFR 腫瘤基因為原生型者—)~~
 - III、(略)
- (3)、-(7). (略)
- (8)、晚期肝細胞癌：需同時符合下列所有條件：
 - I、Child-Pugh A class 肝細胞癌成人患者。
 - II、先前經 T.A.C.E. 於 12 個月內 ≥ 3 次局部治療失敗者。
 - III、已使用過至少一線標靶藥物治療失敗，又有疾病惡化者。本類藥品與



regorafenib 僅能擇一使用，且治療失敗時不可互換。~~(倘有三線標靶藥物擴增給付用於此適應症時，本款即同步限縮於與第二線標靶藥物擇一使用，且治療失敗時不可互換。)~~

IV、未曾進行肝臟移植。

2. 使用條件 (略)

抗微生物劑 Antimicrobial agents

一、Elbasvir/grazoprevir (如 Zepatier)

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。
2. 限使用於 ~~Anti-HCV 陽性超過六個月(或 HCV RNA 陽性超過六個月)~~→HCV RNA 為陽性→及無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型或第 4 型成人病患。
3. -4.(略)

二、Sofosbuvir/ledipasvir (如 Harvoni)

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之~~成人~~慢性病毒性 C 型肝炎患者。
2. 限使用於 HCV RNA 為陽性之下列病患：
 - (1)、病毒基因型第 1 型、第 2 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患。
 - (2)、12 歲 (含) 以上且未併有失代償性肝硬化之病毒基因型第 1 型兒童患者。
3. -4.(略)

三、Sofosbuvir (如 Sovaldi)

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。
2. 限使用於 ~~Anti-HCV 陽性超過六個月(或 HCV RNA 陽性超過六個月)~~→HCV RNA 為陽性、無肝功能代償不全之病毒基因型第 2 型成人病患。
3. -4.(略)

四、Glecaprevir/pibrentasvir (如 Maviret)

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。
2. 限使用於 ~~Anti-HCV 陽性超過六個月(或 HCV RNA 陽性超過六個月)~~→HCV RNA 為陽性→及無肝功能代償不全之病毒基因型第 1 型、第 2 型、第 3 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患。
3. -4.(略)

五、Sofosbuvir/velpatasvir (如 Epclusa)

1. 限用於參加「全民健康保險加強慢性 B 型及 C 型肝炎治療計畫」之成人慢性病毒性 C 型肝炎患者。



2. 限使用於 HCV RNA 為陽性之病毒基因型第 1 型、第 2 型、第 3 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患。
3. 給付療程如下，醫師每次開藥以 4 週為限。
 - (1)、未併有或併有代償性肝硬化 (Child-Pugh score A) 者，給付 12 週。
 - (2)、併有失代償性肝硬化 (Child-Pugh score B 或 C) 者，需合併 ribavirin 治療，給付 12 週。
4. 限未曾申請給付其他同類全口服直接抗病毒藥物 (direct-acting anti-viral, DAAs)，且不得併用其他 DAAs。



全民健保藥品給付相關規定異動(108年07月)

修正後給付規定

公告主旨：自 108 年 07 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Ceritinib (Zykadia)

Crizotinib (Xalkori)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、 Ceritinib (Zykadia)

1. 適用於在~~crizotinib~~治療中惡化或無法耐受之ALK陽性之晚期非小細胞肺癌患者。
2. 須經事前審查核准後使用：
 - (1)、需檢具確實患有非小細胞肺癌之病理或細胞檢查報告，以及 ALK 突變檢測報告。
 - (2)、每次申請之療程以 3 個月為限，每 3 個月需再次申請，再次申請時並需附上治療後相關臨床資料，如給藥 4 週後，需追蹤胸部 X 光或電腦斷層等影像檢查一遍，評估療效，往後每 4 週做胸部 X 光檢查，每隔 8 週需追蹤其作為評估藥效的影像 (如胸部 X 光或電腦斷層)，若病情惡化即不得再次申請。
3. Ceritinib 與 crizotinib 用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌時，僅得擇一使用，且治療失敗後不得互換。~~除因病人使用本品後，發生嚴重不良反應或耐受不良之情形外，ceritinib 與 alectinib 不得互換。~~
4. 每日最大劑量限 450mg。

二、 Crizotinib (Xalkori)

1. 適用於 ALK 陽性之~~晚期~~非小細胞肺癌患者。
2. (略)
3. (略)
4. Crizotinib 與 ceritinib 用於 ALK 陽性之晚期非小細胞肺癌時，僅得擇一使用，且治療失敗後不得互換。

