



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 12, No. 01

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
◆ 2021 年 02月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：癌症患者之靜脈栓塞的抗凝血藥物治療	p.02
全民健保藥品給付相關規定異動	p.11

家庭藥師
Family Pharmacist



癌症患者之靜脈栓塞的抗凝血藥物治療

陳冠銓 藥師 撰稿

前言

靜脈血管栓塞 (VTE, venous thromboembolism) 是癌症患者發病和死亡的常見原因，約 15% 的癌症患者在疾病過程中經歷了一次或多次靜脈血管栓塞。有活動性癌症的患者發生靜脈血管栓塞和重大出血的風險，比起沒有癌症患者是相對增加的^[1]。

癌症相關的血管栓塞症 (CAT, Cancer-associated thromboembolism) 通常用低分子量肝素 (LMWH, low-molecular-weight heparins) 或維生素 K 拮抗劑 (VKA, vitamin K antagonists) 來治療。目前的指引建議，LMWH 是作為靜脈血栓栓塞癌症患者長期抗凝血的首選治療方法。在過去的幾年中，已經出現了幾種直接口服抗凝劑 (DOAC, direct-acting oral anticoagulants) 來替代 LMWH 和 VKA 來治療靜脈血栓栓塞的臨床使用，但有關 DOAC 在癌症治療患者中的療效和安全性的數據仍十分有限。

近年來發表的許多篇隨機對照試驗 (RCT)，將直接口服抗凝劑 (DOAC, direct-acting oral anticoagulants) 與低分子量肝素 (LMWH, low-molecular-weight heparins) 進行了比較，DOAC 已被證明可以降低靜脈血栓栓塞的風險，且此類藥物另外的優點是口服給藥方式，也無須常規數據監測，但對於若有藥物交互作用、腎損傷者、血小板減少症等狀況仍要注意。

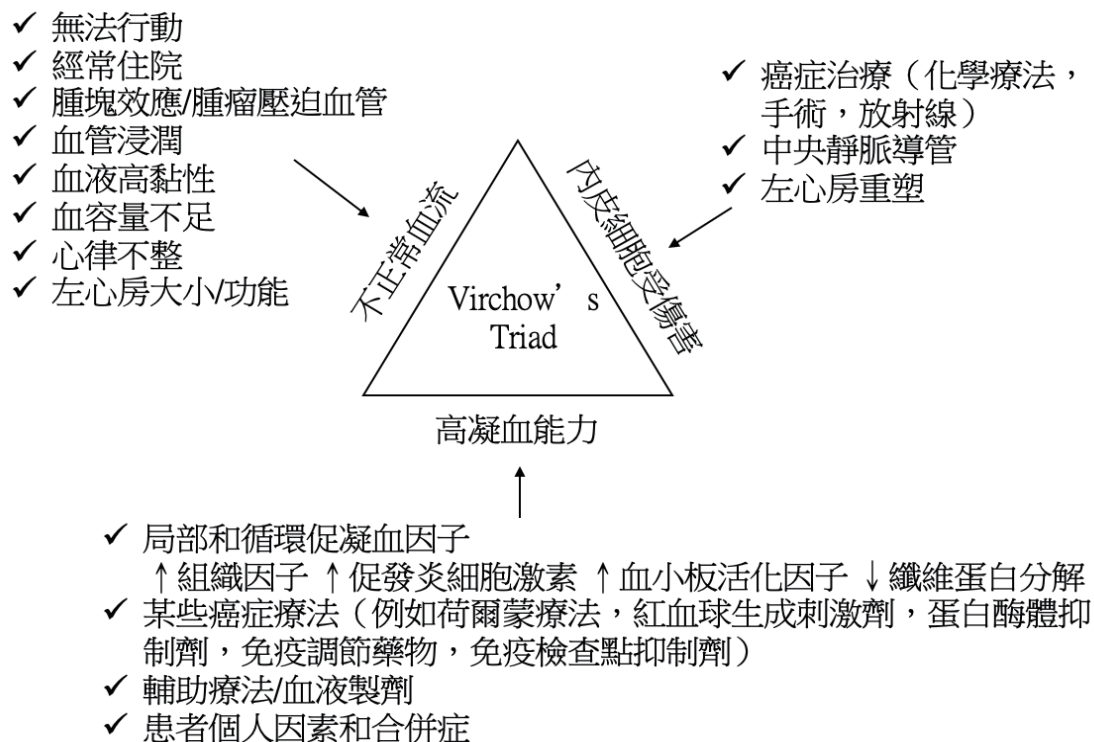
在文獻中總結回顧了有關的臨床試驗數據和指引建議，並概述在癌症中對靜脈血管栓塞進行抗凝血藥物治療的方法。

危險因子和風險評估

癌症止血失調的病因是多方面的，並且與疾病的程度，腫瘤生物學，局部和全身性發炎，癌症治療方法以及患者相關因素.....等等有關 (圖一)^[2]。



圖一、導致癌症血栓風險增加的因素^[2]



癌症類型與血栓形成風險密切相關（表一）。特定的癌症基因突變也可能容易有 VTE（例如，通過整聯蛋白 integrin 活化所引起的 JAK2 突變）的產生。血栓風險最高的固態器官惡性腫瘤包括胰臟癌、胃癌、腦癌、肺癌、卵巢癌和腎臟癌。所有血液相關癌症大部分都有很高的 VTE 風險。然而，儘管血栓風險較低，但由於盛行率較高，與癌症相關的 VTE 在前列腺癌、乳癌和結腸癌仍佔多數^[2]。

表一、癌症相關的血栓性不良反應^[2]

	癌症種類	少數例外舉例	血栓形成方式
非常高度風險	胰臟癌		移走性血栓靜脈炎；門靜脈栓塞。
	胃癌		移走性血栓靜脈炎。
	轉移性癌症		
高度風險	婦科相關	亮細胞腺癌	骨盆靜脈阻塞。
	肺癌	黏液性腺癌	
	腦癌	高度惡性膠質瘤	術後血栓形成增加。
	血液相關	多發性骨髓瘤 高度惡性 / 局部大型淋巴瘤	
	生殖泌尿相關（不包括前列腺）	腎細胞癌	腎靜脈和腔靜脈腫瘤的侵襲和血栓形成。
中度風險	乳癌	非常常見，具有中等 / 低血栓形成風險。	
	前列腺癌		

不同癌症療法都可能發生與治療相關的 VTE 風險（表二）。動手術的話，會增加術後 VTE 風險達 2 倍，增加與肺栓塞（PE，Pulmonary embolism）相關的癌症死亡風險



達 4 倍。治療過程中所需的中央靜脈導管（CVC，central venous catheter）也與血栓形成有關。而像是跟病人有關的因素，例如功能性障礙、極端體重（ $>120\text{kg}$ or $<60\text{kg}$ ）^[3]、黑人、年紀大和合併症，都與升高的 VTE 風險相關^[2]。

表二、癌症治療時，會造成之相關的靜脈血栓形成的風險^[2]

分類	抗癌藥物之機轉	藥物	造成心血管毒性之機轉
Platinum 類	經由形成 DNA 交聯 (cross-links) 來抑制 DNA 合成。	Cisplatin	未知
荷爾蒙療法	抑制雌激素傳遞（乳癌中激活）。	Tamoxifen	未知
抗 VEGF 療法	抑制血管生成（可能包括生物製劑或小分子 TKI）。	Bevacizumab	內皮損傷；血栓性微血管病 (thrombotic microangiopathy，TMA)
		Sunitinib	
		Pazopanib	
BCR-ABL TKI	抑制 ABL1 激酶（在某些白血病中被激活）。	Nilotinib	內皮損傷
		Ponatinib	
免疫調節劑	蛋白質降解的激活（特別是在 B 細胞癌症類型中激活的轉錄因子）。	Thalidomide	未知
		Lenalidomide	
		Pomalidomide	
蛋白質體抑制劑	抑制蛋白質降解機制。	Carfilzomib	未知

治療指引建議

直到最近，所有指引均建議使用 LMWH 治療與癌症相關的 VTE 至少 3 至 6 個月（表三、四）。但是，鑑於近期的數據，國際血栓暨止血學會 (ISTH, international society on thrombosis and haemostasis) 建議在以下兩種情況中可使用 DOAC（優先使用 edoxaban 和 rivaroxaban）：急性 VTE 時，和如果不存在明顯的藥物相互作用，且出血風險較低時；而在急性 VTE 且高出血風險（包括胃腸道和泌尿生殖系統癌症）時，則使用 LMWH。美國國家癌症資訊網 (NCCN, national comprehensive cancer network) 則建議在與癌症相關的 VTE 中可使用 LMWH 或 edoxaban（一開始仍注射給予 LMWH）。



表三、預防癌症相關的靜脈血栓栓塞之抗凝血藥物治療的指引和建議摘要比較^[4]

	歐洲內科腫瘤學會 (ESMO) (2011)	美國國家癌症資訊網 (NCCN) (2019)	美國臨床腫瘤學會 (ASCO)(2019)	國際血栓形成和癌症倡議 (ITAC) (2019)	國際血栓暨止血學會 (ISTH)
住院病人	住院病人： UFH, LMWH, fondaparinux。 手術病人： LMWH, UFH, fondaparinux。	住院病人： LMWH, fondaparinux, UFH, or warfarin。 手術病人： LMWH, fondaparinux, UFH, or warfarin。 (對於高風險手術中，如腹腔、骨盆手術，UFH or LMWH 需要劑量調整) 註。	住院病人： 建議在沒有出血或其他禁忌症的情況下進行藥理性血栓預防。 手術中病人： UFH or LMWH (例外：正在出血 or 高出血風險者禁用)。	住院病人： LMWH or fondaparinux (若 CrCl $\geq$ 30 mL/min)。 UFH (低活動力者)。 手術病人： LMWH (若 CrCl $\geq$ 30 mL/min) or 低劑量 UFH。	無。
門診病人	常規療法： 不建議在接受化療的患者做預防血栓治療，但在高危險患者中可考慮使用 (建議使用 Khorana 評分來鑑定高危險 VTE 病人)。 化學療法： 對於接受 thalidomide + dexamethasone or thalidomide + 化療治療的骨髓瘤患者，可使用 LMWH, aspirin or warfarin。	常規療法： 在臨床試驗設置之外，不建議 VTE 預防治療。 化學療法： 對於接受 thalidomide, lenalidomide, or pomalidomide 治療的骨髓瘤患者，可使用 aspirin (低危險患者) 和 LMWH 或 warfarin (高危險患者) (建議使用 Khorana 評分來鑑別高危險 VTE 病人)。	常規療法： 不應為所有門診癌症患者提供常規的血栓預防治療。 化學療法： 如果沒有明顯的出血危險因素且無藥物相互作用，對於高危險門診患者 (在開始新的全身化療方案之前，Khorana 評分 $\geq$ 2) 可使用 apixaban, rivaroxaban or LMWH 來預防血栓形成。 接受以 thalidomide or lenalidomide 為基礎的化療 +/- dexamethasone 治療的多發性骨髓瘤患者，應給予。 Aspirin 或 LMWH (適用於低風險患者) 或者 LMWH (適用於高風險患者)。	常規療法： 不建議接受全身性抗癌治療的患者常規進行血栓預防治療。 抗癌治療： 在患有局部晚期或轉移性胰腺癌的門診病人中，可使用 LMWH 來預防 VTE。 對於中度至高 VTE 風險而非正在出血或非高出血風險的患者，建議使用 DOAC (apixaban, rivaroxaban)。	化學療法： 對於沒有藥物相互作用且出血風險不高，並以 Khorana 評分 $\geq$ 2 進行化療的門診癌症患者，建議 DOACs 作為主要的血栓預防治療。目前 apixaban 和 rivaroxaban 是僅有的來自隨機臨床試驗證據的 DOAC。在計劃進行初級血栓預防但對 DOAC 的安全性有擔憂的高危險門診癌症患者，則建議使用 LMWH。

註：若腎衰竭 CrCl < 30 mL/min，藥物選擇需要調整。



表四、急性和長期治療癌症相關靜脈血栓栓塞的抗凝血治療指引和建議摘要比較^[4]：

	歐洲內科 腫瘤學會 (ESMO) (2011)	美國胸腔醫 學會 (ACCP) (2016)	國際血栓暨止 血學會 (ISTH) (2018)	美國臨床腫瘤 學會 (ASCO) (2019)	國際血栓形成 和癌症倡議 (ITAC)(2019)	美國國家癌症 資訊網 (NCCN) (2019)
急性 治療	LMWH。	LMWH 優先於 VKA or DOACs。在未接受 LMWH 治療的患者中，對於 VKA 或 DOAC 沒有規定要選擇誰，並且也沒有分選哪種 DOAC 比較好。	與患者共同討論後，建議客製化治療方案。對於有低出血風險且在目前的全身治療中沒有 DDI 的患者，建議使用 DOAC（目前為 edoxaban 和 rivaroxaban）。對於有高出血風險的患者，建議使用 LMWH（在沒有 DDI 的情況下，DOAC 是可接受的替代方法）。沒有提供治療時間的建議。	初期可使用 LMWH,UFH, fondaparinux, or rivaroxaban。	對於 CrCl≥30 mL/min (的癌症患者，LMWH 較 VKA 優先使用 (grade 1A)。對於沒有強烈的藥物相互作用或胃腸道吸收障礙的 CrCl≥30 mL/min 之癌症患者，建議使用 DOAC (grade 1A)。LMWH 或 DOAC 至少應使用 6 個月來治療癌症患者之 VTE (grade 1A)。	首選 Dalteparin 單獨治療或跟 edoxaban 併用（Dalteparin 使用 ≥5 天後才使用 edoxaban）(grade 1)。Enoxaparin、rivaroxaban、fondaparinux 單獨治療或 UFH 併用 edoxaban（edoxaban 使用 ≥ 5 天後才使用 UFH 和併用注射型 warfarin）(grade 2A)。UFH 單獨治療 (grade 2B)。對於拒絕或有令人信服的理由而避免使用 LMWH（可能是因為感到疼痛，不便或昂貴）的患者，Apixaban 單獨治療或 dabigatran（注射 ≥ 5 天）被列為潛在選擇（尚待進一步數據），但這可能導致不良依從性。
長期 治療	LMWH（75%-80% 的初始劑量）使用 6 個月。	在治療的 3 個月內進行延長的抗凝血治療（無預定的終止日期）；應定期重新評估是否持續使用當前治療方式。		優先選擇 LMWH, edoxaban, or rivaroxaban。（因為與 VKAs 相比療效更佳），且至少使用 6 個月。	6 個月後，抗凝血治療的終止或繼續（LMWH、DOAC 或 VKA）應基於對利弊風險比、耐受性、藥物可行性、患者狀況和癌症情形，做個體評估（在無數據的情況下進行）。	治療須持續至少三個月。
延長 治療	只要有活躍性惡性腫瘤的臨床證據。	對於患有活躍性癌症的患者（不考慮出血風險）進行延長的抗凝血治療（無預定的終止日期）。		某些活躍性癌症患者的 LMWH 或 VKA 可以持續超過 6 個月。	在 3-6 個月後，應根據對利弊風險比、耐受性、藥物可行性、患者狀況和癌症情形做單獨評估，看是藥終止或繼續抗凝血治療。	只要存在活躍性癌症或持續存在的危險因素，就應繼續治療。



DOACs 用藥注意事項

1. 藥物相互作用：

所有 DOAC 的吸收均受 P- 糖蛋白 (P-gp) 系統的影響，而 DOAC 也通過細胞色素 P450 (CYP450) 系統進行代謝 (dabigatran 0%, endoxaban < 4%, apixaban 15%, rivaroxaban 66%)^[2]。換言之，Apixaban 和 rivaroxaban 是細胞色素 P450(CYP3A4) 的基質；edoxaban 和 dabigatran 則不是^[3]。不建議將任何 DOAC 與強 P-gp 誘導劑或抑制劑的癌症療法併用。表五總結了 DOAC 與影響 CYP3A4 代謝和 / 或藉由 P-gp 傳遞的常見癌症療法之間預期的藥物相互作用。幾種癌症和輔助療法 (包括止吐藥、鴉片類藥物和抗生素) 是會改變 CYP3A4 的代謝。如果在接受強 CYP3A4 誘導劑或抑制劑的癌症治療的患者中選擇 DOAC，則可能首選 dabigatran 或 edoxaban。總言之，應注意 DOAC 與癌症治療之間的相互作用，所以在癌症患者中進行抗凝血藥物治療時，醫師跟藥師專業間溝通是很重要的。

表五、常見抗癌藥物類別和 DOACs 之間的藥物相互作用^[2]：

	抑制	誘導	輕微 ~ 無交互作用
P- 糖蛋白交互作用 (全部 DOACs 皆受影響)	免疫調節藥物 (例如 tacrolimus)。 酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) (例如 imatinib)。 荷爾蒙藥物 (例如 abiraterone)。	Anthracyclines 類抗癌藥 (例如 doxorubicin)。 抗有絲分裂藥物 (例如 vinblastine)。 免疫調節藥物 (例如 dexamethasone)。	烷化劑 (例如 bendamustine)。 抗代謝類 (例如 methotrexate)。 單株抗體 (例如 rituximab)。 Platinum 類抗癌藥 (例如 cisplatin)。 DNA 嵌入劑 (例如 bleomycin)。
CYP3A4 交互作用 (強烈影響 Rivaroxaban and Apixaban)	免疫調節藥物 (例如 cyclosporine)。 酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) (例如 nilotinib)。 荷爾蒙藥物 (例如 bicalutamide)。 拓撲異構酶抑制劑 (例如 etoposide)。 Anthracyclines 類抗癌藥 (例如 idarubicin)。 烷化劑 (例如 cyclophosphamide)。	免疫調節藥物 (例如 dexamethasone)。 抗有絲分裂藥物 (例如 paclitaxel)。 酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) (例如 vemurafenib)。 荷爾蒙藥物 (例如 enzalutamide)。	單株抗體 (例如 brentuximab)。 抗代謝類 (例如 pemetrexed)。 Platinum 類抗癌藥 (例如 oxaliplatin)。 DNA 嵌入劑 (例如 mitomycin C)。

2. 腎功能不全：

患有癌症的患者也有慢性腎臟疾病的機率很高，且大部分人都有使用有腎毒性之抗癌藥。腎功能不全也會影響 DOAC 的藥物動力學。各個藥物的腎清除率不同 (dabigatran 80%, endoxaban 50%, apixaban 33%, rivaroxaban 27%)。適當的腎臟劑量調整對腎功能不全的患者至關重要，並且適用於所有 DOAC。對於進行性腎功能不全的患者，與抗 Xa 水平監測相比，通常首選從 DOAC 換用腎清除率較低的替代抗凝血劑。不建議在肌酐清除率小於 15 ml/min 的患者中使用 DOAC，因為對於慢性腎臟病 V 期患者，所有 DOAC



的藥物濃度都會增加^[2]。

3. 血小板減少症：

血小板減少症通常是由骨髓殲滅化學療法 (myeloablative chemotherapy) 、骨髓腫瘤浸潤 (tumor invasion of the bone marrow) 和次級免疫介導的現象 (secondary immune-mediated phenomena) 所引起的。根據血栓形成的風險，當血小板計數低於 50,000 至 70,000 / ml 時，應避免使用抗凝血劑。低於此範圍，可以考慮血小板輸注或減量抗凝血劑以允許仍有不間斷的抗凝血作用。而由於有解毒劑 (idarucizumab，擬人化抗 dabigatran 之單株抗體和 andexanet alfa，重組修飾因子 Xa) 的出現，可減輕與 DOAC 相關的某些風險。最新的藥物 Ciraparantag，是一種廣泛的非特異性小分子解毒劑，可逆轉 Xa 抑制劑、直接型抗凝血劑、傳統肝素 (UFH, unfractionated heparin) 和 LMWH 的抗凝血作用，目前正在研究中^[2]。

4. 出血風險：

為了在調整 CAT 患者的抗凝血治療時，必須估計與復發性血栓形成相比大出血的風險。除胃腸道癌外，還應考慮其他類型的腫瘤 (例如尿路上皮癌) 和與出血風險高相關的特徵，包括胃腸道粘膜異常 (例如黏膜炎)、近期出血或先前的大出血、血小板減少症、腎臟損害和抗血小板藥物的使用。此外，鑑於 DOAC 似乎與上 GI 大出血事件的較高風險相關，在接受與 GI 毒性相關的抗癌方案的患者中應謹慎使用 DOAC (表六)。對於高出血風險的患者，LMWH 可能更安全的選擇^[3]。

表六、與胃腸道 (GI) 毒性相關的抗癌療法^[3]：

分類	藥物	毒性分類
烷基化劑 (高劑量時)	Cyclophosphamide, bendamustine, busulfan, ifosfamide, melphalan	口腔炎。
抗代謝類	5-Fluorouracil, cytarabine, floxuridine, methotrexate	腹瀉、口腔炎。
抗有絲分裂藥物	Vinblastine, vincristine	口腔炎、便秘。
免疫檢查點抑制劑	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab	結腸炎、腹瀉。
EGFR 抑制劑	Cetuximab	腹瀉。
	Erlotinib, afatinib, gefitinib	腹瀉、GI 出血或穿孔。
免疫調節製劑	Interleukin 2	口腔炎、結腸炎。
MEK 抑制劑	Trametinib	腹瀉。
亞硝基尿素類	Carmustine, lomustine	腹瀉。
P13K 抑制劑	Idelalisib	結腸炎。



拓撲異構酶抑制劑	Etoposide	口腔炎。
	Irinotecan	腹瀉、口腔炎。
VEGF 或 VEGFR 抑制劑	Axitinib, bevacizumab	GI 出血或穿孔。

5. 體重：

關於在極端體重的癌症患者中使用 DOAC 或 LMWH 的證據很少。國際血栓暨止血協會 (ISTH) 最近發表了關於在一般成人中的肥胖患者中使用 DOAC 的指引，建議對於 BMI 超過 $40 \text{ kg} / \text{m}^2$ 或體重超過 120 kg 的患者，應避免使用 DOAC。如果在此類患者中使用了 DOAC，學會建議使用標準 DOAC 劑量，並測量峰值和谷值。

而對於極低的體重，在 Hokusai VTE Cancer 試驗中，將 edoxaban 的每日劑量從 60 kg 或以下的患者的 60 mg 降低至 30 mg ，但其他 DOAC 則不建議體重輕者要降低劑量。選擇抗凝血劑時應考慮這些建議，並應額外考慮體重在種族差異和 BMI 值^[3]。

文獻探討

目前正在進行一些正在進行的臨床試驗，將 DOAC 與 LMWH 進行 VTE 治療進行比較，並將進一步了解 DOAC 在癌症中的綜合效用和安全性以及 DOAC 之間的藥物特異性。試驗正在評估除了復發性 VTE 和大出血以外的更廣泛的終點 (endpoint)，包括患者報告的結果，例如治療滿意度和疼痛感受（表七）。

表七、最近完成或正在進行的 DOAC 與 LMWH 對比在癌症患者的 VTE 治療研究^[2]

Trial	估計樣本量	預計完成日	試驗	DOAC	對照組	主要結果
CONKO-11, NCT02583191	450	2018 12	Phase III	Rivaroxaban	LMWH	患者接受 rivaroxaban 治療後的滿意度報告。
CASTA-DIVA, NCT02746185	200	2018 04	Phase III	Rivaroxaban	LMWH	有症狀的 DVT，有症狀的 PE，未懷疑的 DVT / PE，在 3 個月內惡化的肺或靜脈阻塞。
PRIORITY, NCT03139487	176	2020 05	Phase II	Rivaroxaban	Dalteparin	臨床相關的出血，抗凝血劑的中斷或終止，相關的疼痛或日常生活活動的損害。
CARAVAGGIO, NCT03045406	1168	2019 06	Phase III	Apixaban	Dalteparin	客觀確認反覆性 VTE。
ADAM VTE, NCT02585713	300	2018 11	Phase IV	Apixaban	LMWH	重大出血。
COSIMO, NCT02742623	500	2019 03	觀察性研究	非介入性治療，患者確診 VTE 後接受標準的 LMWH / VKA 治療 4 週，然後改用 rivaroxaban。		患者接受 rivaroxaban 治療後的滿意度報告，和復發性 DVT / PE 的感覺。



C A N V A S NCT02744092	, 940	2019 11	介入性研究；未分 phase	Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban	LMWH	累積性的 VTE 復發。
----------------------------	-------	---------	-------------------	---	------	--------------

結語

與 LMWH 相比，DOAC 在造成 VTE 復發的風險有顯著降低，並且與重大出血 (MB) 的風險增加無關。而在 DOAC 中，Apixaban 造成 VTE 復發風險最低。對於 VTE 復發和重大出血，肺栓塞復發和死亡率的複合結果，DOAC 不遜於 LMWH。但是，DOAC 與臨床相關的非重大出血 (CRNMB) 和胃腸道 MB 的風險增加是有相關的。總言之，與 LMWH 相比，在患有癌相關性 VTE 的患者中，DOAC 在減少 VTE 復發方面是有效且安全，但也應考慮會增加 CNRMB 和 GI MB 的風險。

需要進行進一步的研究來應對癌症病人特有的不同處，包括用於中央靜脈導管 (CVC, central venous catheter) 相關性血栓形成，體重不足病人的安全性和有效性，血小板減少症的治療方案以及用於具有高出血風險的惡性腫瘤（例如腦轉移瘤，胃腸道癌）。

由於癌症治療正在迅速變化，因此癌症病人的抗凝血藥物治療也需要保持同步更新。在近期的數據支持下，直接口服抗凝劑 (DOACs) 對於癌症患者之靜脈栓塞的抗凝血藥物治療向前邁出了重大的一步，為癌症且有靜脈血栓栓塞患者提供了有效和安全的治療選擇。

參考資料

- 1.Melina Verso, Laura Franco, Michela Giustozzi et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: What news from clinical trials? Thrombosis Research 164 (2018) S168–S171.
- 2.Ramya C. Mosarla, MD,,MuthiahVaduganathan, MD, MPH,, Arman Qamar, MD et al. Anticoagulation Strategies in Patients With Cancer JACC 2019:1336–49.
- 3.Carrier M, Blais N, Crowther M, et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. Curr Oncol 2018;25:329-37.
- 4.Rupert BauersachsMD ,Alok A. Khorana MD , Agnes Y. Y. Lee MD, MSc et al. Cancer-associated venous thromboembolism: Treatment and prevention with rivaroxaban ThrombHaemost. 2020;4:532–549.



全民健保藥品給付相關規定異動(109年12月)

修正後給付規定

公告主旨：自 109 年 12 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Botulinum Toxin Type A 100U/vial(BOTOX)

Clostridium type A toxin 500U/vial(Dysport)

Oxaliplatin 50mg/10ml/vial(Oxalip)

Lonsurf 複方 (Trifluridine&Tipiracil)

Ranibizumab 10mg/ml,0.165ml/syringe(Lucentis)

Aflibercept 4mg/0.1ml/vial (Eylea)

神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

一、 BOTOX

1. -3. 略

4. 使用於成人中風後之手臂或下肢痙攣：

(1) 限 20 歲以上，中風發生後，經復健、輔具或藥物治療上肢至少 6 個月以上，下肢至少 3 個月以上痙攣，影響其日常活動（如飲食、衛生、穿衣等）者，痙攣程度符合 Modified Ashworth Scale 評估 2 或 3 級，且關節活動度（R1/R2）顯示顯著痙攣，並排除臥床、肢體攣縮或關節固定不可逆攣縮者。

(2) 限地區醫院以上（含）神經內外科或復健科專科醫師診斷及注射。

(3) 每次注射 Botox 最高劑量上肢限 360 單位，下肢限 400 單位，且每年最多 3 次，需列出每條肌肉要注射的劑量。



- (4) 需經事前審查核准後使用，申請時需檢附病歷資料、治療計畫及照片或影片。
- (5) 再次申請時需提出使用效果評估結果 (如附表三十五)、病歷、治療紀錄及治療計畫以供參考，並檢附前次及本次病人之照片或影片，如病人已呈現「意識不清合併臥床」、「手部或下肢肌肉攣縮或關節固定不可逆者 (Modified Ashworth Scale 4 分)」，該明顯不可逆攣縮肌肉與固定關節部位得不予給付。(109/12/1)

5. 略

6. 略

7. 略

二、Dysport

1. -3.(略)

4. 使用於成人中風後之手臂或下肢痙攣：

- (1)、限 20 歲以上，中風發生後，經復健、輔具或藥物治療上肢至少 6 個月以上，下肢至少 3 個月以上痙攣，影響其日常活動 (如飲食、衛生、穿衣等) 者，痙攣程度符合 Modified Ashworth Scale 評估 2 或 3 級，且關節活動度 (R1/R2) 顯示顯著痙攣，並排除臥床、肢體攣縮或關節固定不可逆攣縮者。
- (2)、限地區醫院以上 (含) 神經內外科或復健科專科醫師診斷及注射。
- (3)、每次注射 Dysport 最高劑量上肢限 1000 單位，下肢限 1500 單位，且每年最多 3 次，需列出每條肌肉要注射的劑量。
- (4)、需經事前審查核准後使用，申請時需檢附病歷資料、治療計畫及照片或影片。
- (5)、再次申請時需提出使用效果評估結果 (如附表三十五)、病歷、治療紀錄及治療計畫以供參考，並檢附前次及本次病人之照片或影片，如病人已呈現「意識不清合併臥床」、「手部或下肢肌肉攣縮或關節固定不可逆者 (Modified Ashworth Scale 4 分)」，該明顯不可逆攣縮肌肉與固定關節部位得不予給付。(109/12/1)。



- (6)、如因再次中風而導致臥床、手部或下肢肌肉攣縮或關節固定不可逆攣縮者，則應停用。

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、 Oxalip :

1. 和 5-FU 及 folinic acid 併用

- (1)、治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan (如 Campto) 則不予給付。
- (2)、作為第三期結腸癌 (Duke`s C) 原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。
- (3)、經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis) 。

2. 與 fluoropyrimidine 類藥物 (如 capecitabine 、5-FU 、UFUR , 但不包含 TS-1) 併用 , 可用於局部晚期及復發 / 轉移性胃癌之治療。(須依藥品許可證登載之適應症使用) 。

二、 Lonsurf 複方 (Trifluridine&Tipiracil) :

1. 轉移性大腸直腸癌 :

- (1)、用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人患者，包括 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 等療法；若 RAS 為原生型 (wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法。
- (2)、須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 8 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。
- (3)、本藥品不得與 regorafenib 併用。

2. 轉移性胃癌：(109/12/1)



(1)、用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人患者，包括 fluoropyrimidine, oxaliplatin 及 irinotecan 為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF) 等療法；若 RAS 為原生型 (wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體 (anti-EGFR) 療法。

(2) 須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 8 週為限，再次申請必須提出客觀證據（如：影像學）證實無惡化，才可繼續使用。

眼科製劑 Ophthalmic preparations

一、新生血管抑制劑 (Anti-angiogenic agents)：Anti-VEGF 如 Ranibizumab 10mg/ml, 0.165ml/syringe (Lucentis) (Lucentis)、aflibercept (Eylea)

本類藥品使用須符合下列條件：

1. -6.(略)

7. 依疾病別另規定如下：

(1)、50 歲以上血管新生型濕性年齡相關性黃斑部退化病變 (wAMD):

I. 第一次申請時以 8 支為限，第二次申請為 3 支，第三次申請 3 支，每眼給付以 14 支為限。

II. 必須排除下列情況：

i. 血管新生型進展至視網膜下纖維化或 advanced geographic atrophy 者反應不佳。

ii. 高度近視，類血管狀破裂症 (angioid streaks)，或其他非 wAMD 所造成視網膜中央窩 (fovea) 下之脈絡膜新生血管 (Choroidal neovascularization ; CNV)。

III. 符合下列任一情況者方得以繼續治療：



- i. 患眼最佳矯正視力與前次申請之治療期間比較維持穩定 (減退不超過 1 行或改善) 。
- ii. 解剖學上仍有疾病活性者 (如視網膜內積液、視網膜下積液、視網膜色素上皮層下積液、中心視網膜厚度增加) 。
- iii. 第二次及第三次申請時，需檢附有改善證明之相關資料：最佳矯正視力、彩色眼底照片及 OCT(或 OCTA) 。
- iv. FAG 事前審查時要求補附才需檢附。

(2)、略

(3)、多足型脈絡膜血管病變型黃斑部病變 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 之用藥：

- I. 第一次申請時以 8 支為限，第二次申請為 3 支，第三次申請 3 支，每眼給付以 14 支為限。
- II. 排除 PCV 進展至視網膜下纖維化或者反應不佳。
- III. 符合下列任一情況者方得以繼續治療：
 - i. 患眼最佳矯正視力與前次申請之治療期間比較維持穩定 (減退不超過 1 行或改善) 。
 - ii. 解剖學上仍有疾病活性者 (如視網膜內積液、視網膜下積液、視網膜色素上皮層下積液、中心視網膜厚度增加) 。
 - iii. 第二次及第三次申請時，需檢附有改善證明之相關資料：最佳矯正視力、彩色眼底照片及 OCT(或 OCTA) 。
 - iv. FAG 事前審查時要求補附才需檢附

(4)、 - (6) 略

