



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 09, No. 06

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
◆ 2018年12月號【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：腎細胞癌的治療選擇 - Axitinib (Inlyta®)	p.02
醫藥專欄：藥物與失智風險之探討	p.06
全民健保藥品給付相關規定異動	p.10

家庭藥師
Family Pharmacist



腎細胞癌的治療選擇 - Axitinib (Inlyta®)

李明儒 藥師 撰稿

前言

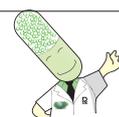
美國食品和藥物管理局 (FDA) 於 2012/01/27 批准 axitinib 用於治療晚期腎細胞癌 (Renal Cell Carcinoma, RCC) 患者的首次標靶治療，其基於數據表明，與另一種 FDA 批准的標靶藥物 sunitinib 相比，顯著優於無惡化存活時間 (Progression Free Survival, PFS)。

腎臟癌是指從腎臟所長出的腫瘤都可稱做腎臟癌。根據腫瘤的細胞型態，腎臟癌可分為腎原細胞癌、腎盂癌、腎腺癌等等。而腎細胞癌 (RCC) 起源於腎皮質，當腎臟細胞異常增殖形成腫瘤時，就會產生腎細胞癌，佔所有原發性腎腫瘤的 80% 至 85%。依組織學分類，RCC 又可以分為 1. 透明細胞型腎腺細胞癌 (Clear Cell type Adenocarcinoma, CCA) (75%~85%) 2. chromophilic type (12%~14%) 3. chromophobic type (5%) 4. collecting duct type (1%)。而致病機轉，目前已知 60% 至 70% 的 (CCA)，有 (Von Hippel-Lindau, VHL) 基因的異常，製造不正常的 (VHL) 蛋白，就會使缺氧誘發因子 (Hypoxia-Inducible Factors, HIFs) 的 α 單元持續累積，進而活化 (Vascular Endothelial Growth factor, VEGF)、(Platelet-Derived Growth Factor, PDGF) 等與血管新生有關基因而造成腫瘤。

根據「美國聯合癌症分期系統」(AJCC 8th edition) 對腎細胞癌的分期由 (1) T (腫瘤大小與侵犯深度範圍) (2) N (淋巴結侵犯的有無與數目) (3) M (遠端轉移的有無) 來分類 (如表一)。

表一：美國聯合癌症分期系統

原發腫瘤	
Tx	原發腫瘤無法被評估
T0	沒有證據顯示原發腫瘤
T1	腫瘤小於 7 公分，侷限在腎臟
T2	腫瘤大於 7 公分，侷限在腎臟
T3	腫瘤侵犯大靜脈，腎上腺或腎臟周圍組織，但未超過 gerota' s fascia
T3a	腫瘤侵犯腎上腺或腎臟周圍組織，但未超過 gerota' s fascia
T3b	腫瘤侵犯腎靜脈或橫隔膜之下的腔靜脈
T3c	腫瘤侵犯腎靜脈或橫隔膜之上的腔靜脈
T4	腫瘤侵犯超過 gerota' s fascia
局部淋巴結	
Nx	局部淋巴結無法被評估
N0	無局部淋巴結轉移
N1	單一局部淋巴結轉移
N2	超過單一局部淋巴結轉移
遠處轉移	
Mx	無法評估遠處轉移
M0	無遠處轉移
M1	遠處轉移

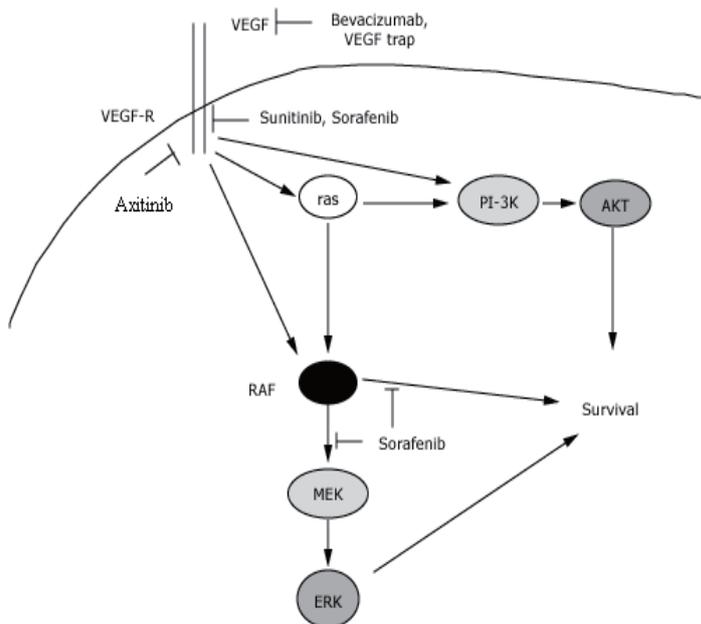


局部腎細胞癌 (RCC) 的手術切除可以治愈局部疾病，但許多患者最終復發。此外，許多 (RCC) 在其大部分時間內都是臨床沉默的，並且可以推遲初步診斷，直到疾病局部晚期並且不可切除或轉移為止。根據疾病的臨床，病理，實驗室和放射學特徵以及對治療的反應，晚期或轉移性 (RCC) 患者的自然病史可在幾個月到幾年之間變化很大。

Axitinib 藥物作用機轉

VEGF 途徑的抑制劑：血管內皮生長因子 VEGF 途徑抑制劑是治療 (RCC) 的重要藥物。

VEGF 與其受體結合，誘導血管生長 (如圖一)。Axitinib 通過與 VEGF 結合，阻斷受體信號傳導或通過在內皮細胞內的幾個步驟來阻斷 VEGF。Axitinib 是 VEGF 受體 1,2 和 3 的口服抑制劑，在治療血漿濃度下可抑制酪胺酸激酶 (tyrosin kinase)，包括血管內皮生長因子接受體 VEGFR-1、VEGFR-2 及 VEGFR-3 的作用。這些接受體都和病理性血管新生、腫瘤生長及癌症進展有關。



圖一：Axitinib 藥物作用機轉

藥物動力學

口服投予單劑 5 毫克後，其 Tmax 中位數範圍為 2.5 到 4.1 小時。依照其血漿半衰期 2.5~6.1 小時 (如表二)，預計在 2~3 天到達穩定狀態。axitinib 與人類血漿蛋白質具有高度結合率 (>99%)，主要與白蛋白結合，並會與 α1- 酸性糖蛋白中度結合。

表二：Axitinib 藥物動力學

吸收	單劑量口服投與 5 毫克 axitinib 的平均絕對生體可用率為 58%。
半衰期	血漿半衰期 2.5~6.1 小時。
代謝	在肝臟經由 CYP3A4/5 代謝，也有少部份會經由 CYP1A2、CYP2C19 及 UGT1A1 代謝。
排除	主要經由糞便，少許經由尿液。



用法用量

晚期腎細胞癌劑量：成人口服初始劑量每日兩次 5 毫克，如果劑量能耐受並且無不良反應至少連續 2 週（血壓正常且無服用高血壓藥物），可將劑量增加至 7 毫克每日兩次，然後可進一步增加成每天兩次 10 毫克。但若有不良反應發生，減少劑量從每天兩次 5 毫克減少到每天兩次 3 毫克；如果不良事件持續，進一步減少至每日兩次 2 毫克。應避免同時使用強效 CYP3A4 / 5 抑制劑 (eg, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, protease inhibitors, telithromycin, voriconazole); 如果無法避免同時使用強效 CYP3A4 / 5 抑制劑，建議減少約 50% 的劑量；根據個人耐受性和安全性調整劑量。當停止使用 CYP3A4 / 5 抑制劑時，在抑制劑的 3 至 5 個半衰期過後，恢復先前的 axitinib 劑量。若病人肝功能不佳，axitinib 使用的劑量上也須調整（如表三）。

表三：Axitinib 劑量調整

肝功能	劑量調整
輕度損傷	無需進行初始劑量調整。
中度損傷	起始劑量減少約 50%；根據個體耐受性增加或減少後續劑量。
嚴重損傷	尚未有研究資料，不建議使用。

至於腎細胞癌轉移的風險（如表四）可由國際轉移性腎細胞癌數據庫聯盟標準來評估病人潛在的風險。(1) 較高風險：存在 3 個或更多風險因素。(2) 中級風險：存在 1 或 2 個以上風險因素。(3) 較無風險：不存在上述風險因素。

表四：

1	Kranofsky 表現得分 <80
2	從原始診斷到開始標靶治療的時間 <1 年
3	血紅蛋白低於正常下限
4	血清鈣大於正常上限
5	Neutrophil 計數大於正常上限
6	血小板計數大於正常上限

目前標靶治療的發展，大多是針對透明細胞型腎細胞癌。治療指引建議（如表五），晚期或轉移的透明細胞型腎細胞癌病人，若是屬於預後好或中等的族群，第一線的建議用藥為 sunitinib，若第一線是使用干擾素治療的病人，無效之後第二線可以使用 sorafenib 治療；不論是何種細胞型態，若是使用過 sunitinib 或 sorafenib 失敗的病人，可以改用 everolimusa 或 axitinib。若是預後較差的族群，不論是何種細胞型態，第一線建議藥物為 temsirolimus。在隨機臨床試驗中，axitinib 比 sorafenib 具有更高的反應率和更高的毒性。然而，在第一線設置中，axitinib 未與 sunitinib 進行比較，或在二線設置中未與 cabozantinib 進行比較，但對於已使用 sunitinib 而治療效果不佳的病患，FDA 建議可轉用 axitinib 作為治療藥物。



表五：

藥物	Sunitinib (Suten®)	Sorafenib (Nexavar®)	Temsirolimus (Torisel®)	Everolimus (Afinitor®)	Bevacizumab (Avastin®)	Axitinib (Inlyta®)
作用機制	Multikinase inhibitor (Tyrosine Kinase Inhibitor, VEGF Inhibitor)	Multikinase inhibitor (Tyrosine Kinase Inhibitor, VEGF Inhibitor)	mTOR Kinase Inhibitor	mTOR Kinase Inhibitor	Monoclonal Antibody, VEGF Inhibitor	Multikinase inhibitor (Tyrosine Kinase Inhibitor, VEGF Inhibitor)
常用劑量	每天一次，每次口服 50mg。	每天兩次，每次口服 400 mg	每週一次靜脈注射	每天口服 10 mg	每兩週一次，點滴注射	每日兩次 5 至 10 毫克
藥費 (元) 註：參考 107 年 05 月健保價	1315	911	28873	1772	9019	937
花費	每日藥費約為新台幣 6000 元	每日藥費約新台幣 5000 元	單次費用約新台幣 36000 元	每日藥費約新台幣 5000 元	單次藥費約新台幣 30000 元	每日藥費約新台幣 2000 元
適用時機	晚期或轉移的透明細胞型腎細胞癌病人的第一線標靶藥物	sunitinib 無效之後第二線標靶藥物	預後較差的病人的第一線標靶藥物	sunitinib 或 sorafenib 失敗之後第二線標靶藥物	合併 interferon alfa 使用於 metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	sunitinib 或 sorafenib 失敗之後第二線標靶藥物

參考文獻

- 1.Cohen EE, Tortorici M, Kim S, et al. A Phase II trial of axitinib in patients with various histologic subtypes of advanced thyroid cancer: long-term outcomes and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(6):1261-1270. [PubMed 25315258]
- 2.Axitinib(Inlyta®) 中文仿單。1 mg 衛署藥輸字第 025853 號，5 mg 衛署藥輸字第 025854 號
- 3.Locati LD, Licitra L, Agate L, et al. Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/pharmacodynamic and quality-of-life assessments. *Cancer.* 2014;120(17):2694-703. [PubMed 24844950]
- 4.Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003; 170:2163.



藥物與失智風險之探討

徐筠苓 藥師 撰稿

根據國際失智症協會 (ADI) 資料指出，去年全球失智症人口近 5 千萬人，平均每 3 秒就有一人罹患失智症，推估到了 2050 年人數將高達 1 億 3150 萬人，估計今年花費在失智症的照護成本將突破 1 兆美元。近來研究顯示，台灣 65 歲以上老人每 12 人即有 1 位失智者，而 80 歲以上的老人則每 5 人即有 1 位，年紀愈大盛行率愈高。未來幾十年台灣失智人口數以平均每天增加 35 人的速度成長著¹，由此顯見此議題之重要性。本文淺談提升失智症風險的原因與藥品，盼能提醒醫事相關人員以避免或減少與增加失智症風險相關之藥物使用。

一、失智症的成因及類型

(一) 退化性失智症

1. 阿茲海默症 (Alzheimer's Disease) :

最常見的類型，臨床病程約八至十年，初期以侵犯海馬迴為主，亦可發現異常老年斑及神經纖維糾結，早期病徵為記憶力衰退，對時間、地點和人物的辨認出現問題，為兩種以上認知功能障礙，屬於進行性退化且不可逆之神經退化性疾病。

2. 額顳葉型失智症 (Frontotemporal lobe degeneration)

以侵犯額葉及顳葉為主之腦部障礙，於早期即出現人格變化和喪失行為控制力，經常出現不合常理之異常行為舉動；或早期出現語言障礙，如表達困難等漸進性退化現象。好發年齡平均在五十歲以後。

3. 路易氏體失智症 (Dementia with Lewy bodies)

為次常見的退化性失智症，除認知功能障礙外，會伴隨著身體僵硬、手抖、走路不穩、重複地無法解釋的跌倒現象。另有比較明顯的精神症狀，例如鮮明的視或聽幻覺、情緒不穩或妄想等症狀發生，好發年齡平均在 70 歲以後。

4. 其他如亨廷頓氏症 (Huntington's Disease) 造成的失智症

(二) 血管性失智症

導致失智症第二大成因，主因腦中風或慢性腦血管病變而造成腦部血液循環不良，導致腦細胞死亡造成智力減退。中風之後約有 5% 的病人有失智症狀，五年追蹤期出現失智的機會約 25%。其認知功能突然惡化、有起伏現象、呈階梯狀退化，其特性是認知功能突然惡化、有起伏現象、呈階梯狀退化，早期常出現動作緩慢、反應遲緩、步態不穩與精神症狀等。

(三) 其他因素導致之失智症



由特定原因所造成，若經過治療之後部分可能恢復，例如：(1) 營養失調：如缺乏維生素 B12、葉酸等營養素。(2) 顫內病灶：如水腦症、腦腫瘤、腦創傷等。(3) 內分泌異常：新陳代謝失調，如甲狀腺功能低下、電解質失衡等。(4) 中樞神經系統感染：如梅毒、愛滋病等。(5) 中毒：藥物、酗酒等。(6) 其他因素。

二、可能與失智症相關的長期使用之藥物

研究指出老年人使用藥品如 benzodiazepines、anticholinergics、proton pump inhibitors 可能造成認知障礙²。部分研究發現，這些藥物的使用與失智症之間呈現劑量相關性，且在部分患者認知障礙可能成為不可逆的影響³⁻⁴。

(一) benzodiazepines (BZDs)

常見於用來治療失眠與焦慮之藥品，有研究認為會增加失智症風險³⁻⁴，部分研究則未發現長期使用 BZDs 類藥物與失智症之間存在顯著相關性⁵⁻⁶，長期使用此類藥品導致認知障礙之研究結果具有較高的爭議性。

(二) anticholinergics

常見藥物包含 tricyclic antidepressants, first-generation antihistamines，和 bladder antimuscarinics。乙醯膽鹼 (acetylcholine, Ach) 是存在於中樞神經以及周邊神經系統的神經傳導物質，在自主神經系統中，副交感神經幾乎都仰賴 Ach 來做傳遞，而在中樞 Ach 負責神經突觸的可塑性，不論學習及長短期記憶力上都需要 Ach，若大腦中 Ach 合成攝取減少使 Ach 濃度異常減少，將影響與毒蕈鹼受體結合，以及膽鹼能神經元對 Ach 的電生理活性導致膽鹼能神經傳遞不足，有研究顯示了膽鹼能神經遞質系統的嚴重功能障礙與阿爾海默病中發生的病理性認知惡化相關¹⁵。許多藥物皆有抗膽鹼作用，通常抗膽鹼作用對認知功能損傷的影響在停用藥物後被認為是可逆的。然而，一些研究表示使用具抗膽鹼作用的藥品可能與持續認知缺陷風險增加相關，且風險的提升與高累積劑量存在相關性⁷⁻⁸，研究顯示長期服用如 oxybutynin chloride, 5mg/d, 或 doxepin hydrochloride, 10mg/d 抗膽鹼藥物，罹患失智症的風險更大，意識到這潛在的相關性，加上其易有口乾、便秘、排尿困難、視力模糊等副作用，在為老年患者考慮此類藥物時，可以盡可能地考慮替代方案，以最大限度地減少整體抗膽鹼藥物的使用⁷⁻⁸。例如在小於 60 歲帕金森氏症患者針對顫抖 (tremor) 治療的部份，除了 anticholinergic (如 trihexyphenidyl、biperiden) 可用於改善顫抖的症狀外，還可考慮 dopamine agonist (如 pramipexole、ropinirole、rotigotine) 或 β -blocker (如 propranolol) 的藥物；而 60 歲以上較年長患者，通常較無法忍受 anticholinergic 藥品的副作用，可直接使用 levodopa (如 carbidopa+levodopa、levodopa+benserazide)，後期再考慮併用 dopamine agonist、COMT 抑制劑、MAO-B 抑制劑等加強輔助¹⁶。

表一是 AGS 發表針對銀髮族用藥的建議 (Beers criteria)



藥理分類	高風險藥物	注意事項
Antidepressants	Amitriptyline Flupentixol Imipramine Paroxetine	其中Amitriptyline因為具有強抗膽鹼與鎮靜副作用，不建議作為老年人抗憂鬱用藥
Antihistamines (first-generation)	Cyproheptadine Dimenhydrinate Hydroxyzine Buclizine Triprolidine	對老年人應優先選用不具抗膽鹼活性的抗組織胺
Bladder antimuscarinics	Oxybutynin Tolterodine	大部分此類藥品對老年人耐受性不佳，因易產生抗膽鹼副作用
Gastrointestinal antispasmodics	Hyoscine Dicyclomine Atropine	胃腸解痙藥通常有較高的抗膽鹼副作用且無法確認其療效，老年人慎用，應避免長期使用
Antipsychotics	Clozapine Olanzapine Prochlorperazine	增加腦血管病變的機率(中風)和失智患者的死亡率及心智功能下降的機率
Antiparkinson agents	Trihexyphenidyl	具抗多巴胺與抗膽鹼活性的副作用

表一 具抗膽鹼作用的藥品與 Beers criteria 之建議⁸

(三) Proton pump inhibitors (PPIs)

PPIs 藥物被廣泛用於減少胃酸的產生治療胃腸疾病。研究指出，接受常規 PPIs 治療的患者，與未接受 PPIs 治療的患者相比，失智症罹患率風險有顯著的增加⁹⁻¹⁰。雖無更明顯證據指出 PPIs 為主要引發失智症的藥物，但長期使用仍須注意隨之提高的罹患率⁹⁻¹¹。有研究認為 PPIs 藥物可能造成阿茲海默症 (AD) 的原因，和它會影響 β 澱粉樣蛋白 (β-amyloid) 的代謝而導致 β-amyloid 的異常累積有關¹²⁻¹³；另外長期使用 PPIs 亦可能因影響胃酸的分泌量下降，導致維生素 B12 消化不良而間接影響吸收率，或導致其他需要在正常酸性環境下才能被適量吸收的營養素 (如碳酸鈣) 的吸收不良，漸而影響身體的生理機能包括認知功能的衰退¹⁴，因此不建議長期連續性的使用，若必要使用時可提醒患者額外補充容易受 PPIs 治療影響而導致攝取不足的物質 (如維生素 B 群、鐵質鈣質、葉酸和泛酸等)。

三、結論

隨著台灣步入高齡社會，盛行於老年人的失智症人數亦隨之增加。若長輩有尤其是病程發展快速的失智症時，應懷疑是否有可逆的因素，如憂鬱症、腦外傷與藥物等。即使短期使用藥品如 BZDs、anticholinergics、PPIs 等也可能造成老年人的認知障礙。失智症與藥物的使用之間呈現劑量相關性，且對某些患者的認知障礙影響可能無法逆轉。因此為減少藥物引起失智症的發生率，應謹慎地使用上述藥品。

參考資料：

1. 臺灣失智症協會 <http://www.tada2002.org.tw/About/IsntDementia>
2. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, et al: A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging* 2012; 29:639.



3. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al: Benzodiazepine use and risk of Alzheimer' s disease: case-control study. *BMJ* 2014; 349:g5205.
4. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al: Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012; 345:e6231.
5. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, et al: Benzodiazepine use and risk of developing Alzheimer' s disease or vascular dementia: A case-control analysis. *Drug Saf* 2015; 38:909.
6. Gray SL, Dublin S, Yu O, et al: Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ* 2016; 352:i90.
7. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al: Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175:401.
8. Fick D, Semla T, Beizer J, et al: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Apr;60(4):616-31
9. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al: Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015 Aug;265(5):419-28. doi: 10.1007/s00406-014-0554-0. Epub 2014 Oct 24.
10. Willy Gomm, Klaus von Holt, Friederike Thomé, et al: Association of proton pump inhibitors with risk of dementia. *JAMA Neurology*, 2016; doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791
11. Lewis H. Kuller: Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? *JAMA Neurology*, 2016; doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4931
12. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One* 2013; 8:e58837.
13. Fallahzadeh MK, Borhani Haghighi A, Namazi MR. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? *J Clin Pharm Ther* 2010; 35:125.
14. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310:2435.
15. Flicker C, Serby M, Ferris SH. Scopolamine effects on memory, language, visuospatial praxis and psychomotor speed. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100(2):243-250.
16. Connolly BS, Lang AE. Pharmacologic treatment of Parkinson disease. *JAMA.* 2014;311(16):1670-1683. doi:10.1001/jama.2014.3654



全民健保藥品給付相關規定異動(107年10月)

修正後給付規定

公告主旨：自 107 年 10 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Glucosamine

Vildagliptin

Sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni)

代謝及營養劑 Metabolic & nutrient agents

一、 ~~Glucosamine sulfate~~：刪除健保給付規定

1. 需符合下列各項條件：

(1) 六十歲以上之膝關節炎病患，其放射線分期 (依 Ahlbäck 分期) ~~stage III (含 III) 以下 (stage I, II, III 需於病歷中記載或附報告)。~~

(2) 膝關節炎症狀達六個月以上，其 Lequesne' s severity index for knee OA 至少 ~~7 points。~~

2. 原則上每日最大劑量為 ~~750 mg~~；若病情需要增加劑量，則需事前審查核准後使用。~~每一療程最長十二週，每次處方均需記錄用藥史及 Lequesne' s severity index，療程結束後評估療效，其效果不佳者應即停用；如症狀確有改善，需停藥三個月，方可開始另一療程；每年最多使用二療程。~~

3. 開刀置換人工膝關節後，不得使用 ~~glucosamine 製劑。~~

激素及影響內分泌機轉藥物 Hormones & drugs affecting hormonal mechanism

一、 ~~Vildagliptin~~：刪除健保給付規定

若與 ~~sulphonylurea~~ 合併使用時，~~vildagliptin~~ 每日建議劑量為 ~~50mg。~~

抗微生物劑 Antimicrobial agents

一、 Sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni)：

1. 略

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 為陽性之病毒基因型第 1 型、第 2 型、第 4 型、第 5 型或第 6 型成人病患，且需符合下列條件之一：

(1) 經由肝組織切片或肝臟纖維化掃描或 FIB-4 證實，等同 METAVIR system 纖維化大於或等於 F3；或超音波診斷為肝硬化併食道或胃靜脈曲張，或超音波診斷為肝硬化併脾腫大。

(2) 基因型第 1 型或第 4 型之肝臟移植者。

3. ~4. 略

