



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 09, No. 02

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 04月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：Sodium Glucose Co-transporters 2 (SGLT2) Inhibitors 對於心血管保護作用之治療新知	p.02
醫藥專欄：慢性淋巴性白血病 (Chronic lymphocytic leukemia) 治療新知	p.07
全民健保藥品給付相關規定異動	p.12

家庭藥師
Family Pharmacist



Sodium Glucose Co-transporters 2 (SGLT2) Inhibitors 對於心血管保護作用之治療新知

王子宸 藥師 撰稿 尤咨云 醫師審閱

前言

糖尿病位居國人十大死因之一，台灣每年有近萬人因糖尿病而死亡，根據國民健康統計資料，全國目前大概有 200 多萬名的糖尿病患者，並且以每年約 25000 名新案發生的速度而持續增加中，糖尿病對於國人健康及生命的危害不得輕忽^[1]。

關於糖尿病的症狀，大部分病患在發病時會出現典型的「三多」(多吃、多喝、多尿) 及「一少」(體重減輕) 症狀。但是某些病患在發病時並沒有發生典型症狀，有些病患會因為皮膚搔癢、手腳麻木、傷口癒合不良等原因就醫而被診斷為糖尿病。另外一些人則是在做健康檢查時意外發現已經罹患糖尿病。但糖尿病患者常常不知道自己已經罹病，無論國內外的調查都指出有約四成的病例完全不知道自己已經罹患了糖尿病^[2]。

關於糖尿病的診斷方式，對於未懷孕及無貧血成年人糖尿病的診斷標準有四種項目：
(1) 如有典型高血糖症狀或高血糖急症且隨機血漿葡萄糖大於 200mg/dL 時，即可診斷為糖尿病。(2) 如無典型高血糖症狀而符合診斷標準 (詳見表一) 時，建議針對該診斷試驗重複檢測，二次數據均符合診斷標準即可診斷為糖尿病。(3) 如果有不同二項符合標準，亦可診斷為糖尿病。(4) 如果有一項符合標準，另一項不符合，建議針對後者進行重複檢測，並依此結果進行確診。檢測空腹血中葡萄糖較口服葡萄糖耐受試驗 (oral glucose tolerance test, OGTT) 容易、便宜且接受度高，是目前糖尿病常規的檢查方法。但是空腹血漿葡萄糖小於 126 mg/dL 的民眾，如果強烈懷疑罹患糖尿病時，也建議進一步做口服葡萄糖耐受試驗來確定診斷^[3]。

糖尿病的分類可分為四種，分別為：(1) 第一型糖尿病，胰臟 β 細胞破壞，通常會造成絕對胰島素缺乏。(2) 第二型糖尿病，範圍包含：胰島素阻抗為主合併相對胰島素缺乏、以胰島素缺乏為主合併胰島素阻抗。(3) 其他型糖尿病。(4) 妊娠糖尿病^[4]。

表一：糖尿病的診斷標準

1. 糖化血色素 $\geq 6.5\%$	或
2. 空腹 (至少 8 小時未攝取熱量) 血漿葡萄糖 $\geq 126 \text{ mg/dL}$ (7.0 mmol/L)	或
3. 口服葡萄糖耐受試驗的第 2 小時血漿葡萄糖 $\geq 200 \text{ mg/dL}$ (11.1 mmol/L)	或
4. 高血糖症狀 (包括多尿、頻渴和體重減輕) 且隨機血漿葡萄糖 $\geq 200 \text{ mg/dL}$ (11.1 mmol/L)	

糖尿病的藥物治療

糖尿病藥物主要可分為兩大類，分別為 insulin 及 oral antidiabetic drugs (OAD)，OAD

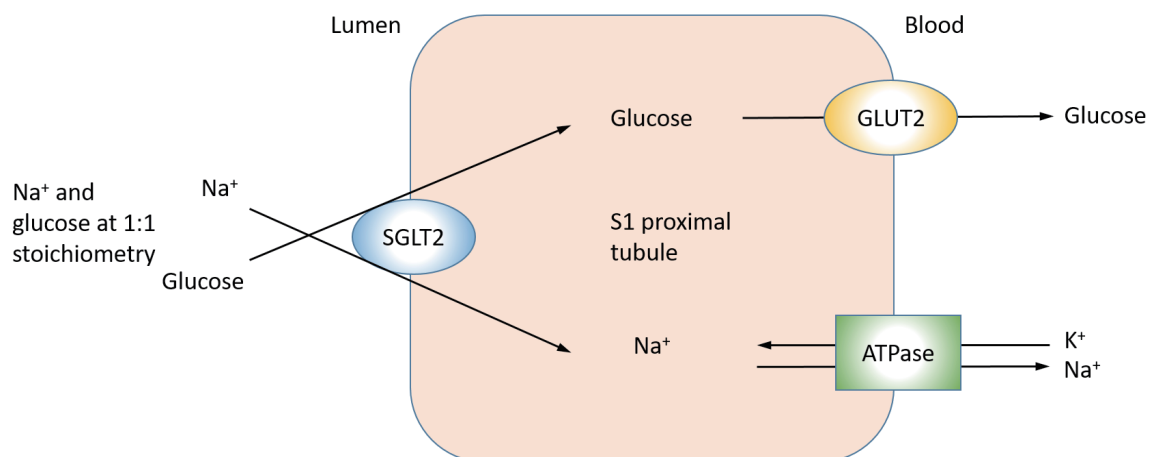


類藥品又可細分為以下幾類：(1)sulfonylureas (SU)。(2)meglitinides。(3)biguanides。(4) thiazolidinediones (TZDs)。(5)alpha-glucosidase inhibitors。(6)dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (DPP4-I)。(7)sodium glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors)。另外還有一類非胰島素的皮下注射降血糖藥 glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RA)。本篇所探討之 SGLT-2inhibitors 是臨床上新的降血糖作用機轉，主要作用是抑制腎臟的近端腎小管上鈉 - 葡萄糖的運輸蛋白，阻止葡萄糖的再吸收而使葡萄糖由尿液中排出來達到降血糖效果，因此相較於現有的降血糖口服藥，SGLT-2 inhibitors 較不會有體重增加或低血糖等副作用^[5]。

葡萄糖是體內能量代謝的重要物質，但是葡萄糖無法直接進入細胞，必須透過細胞膜上的葡萄糖運輸蛋白才能進入細胞。葡萄糖運輸蛋白為維持體內葡萄糖的利用及代謝衡定的重要因子，主要可分成二大類，一種是出現在腎臟與小腸上皮細胞的鈉 - 葡萄糖運輸蛋白 (sodium-glucose co-transporters, SGLTs)，另一種是藉由濃度梯度加速擴張作用的運輸蛋白 (facilitative glucose transporters, GLUTs)。SGLT 為鈉離子依賴型葡萄糖運輸蛋白，主要有 SGLT-1 與 SGLT-2 兩種型態，在生理上負責葡萄糖的吸收與再吸收作用。健康成人每天經由腎臟腎絲球過濾大約 180 克葡萄糖至腎小管，這些葡萄糖幾乎全部藉由近端小管的 SGLT 系統被再吸收回到血液中，其中約 10% 葡萄糖是由亨利氏環下行枝 SGLT-1 吸收，90% 以上由近端腎小管 SGLT-2 所吸收。

SGLT-1 主要從腸道中吸收葡萄糖和半乳糖，而 SGLT-2 主要從腎臟再吸收葡萄糖。SGLT-2 運輸蛋白外側有兩個結合位置，一個與鈉離子結合，另一個則與葡萄糖結合。由於細胞外鈉離子濃度很高而細胞內濃度很低，因此提供了運輸所需的能量，此運輸蛋白的特性是在鈉離子與其結合後，一定要等到葡萄糖分子也與運輸蛋白附著才會發生結構變化，使得鈉離子和葡萄糖同時被運輸到細胞內部，這就是鈉離子與葡萄糖的協同運輸 (sodium-glucose co-transporter)。葡萄糖進入細胞後，再由鈉 - 鉀幫浦建立濃度梯度將葡萄糖主動運輸送至血液中 (詳見圖一)。因此，SGLT-2 inhibitors 主要作用是抑制腎臟的近端腎小管上鈉 - 葡萄糖的共同運輸蛋白，使葡萄糖由尿液中排出來達到降血糖的效果^[6]。

圖一：鈉 - 葡萄糖幫浦



目前 SGLT-2 inhibitors 類別之藥物共有三種，分別為 canagliflozin (Invokana[®])、dapagliflozin (Farxiga[®]) 及 empagliflozin (Jardiance[®])，目前院內有的品項為 dapagliflozin (Farxiga[®]) 及 empagliflozin (Jardiance[®])，關於此三種藥物之資料整理如下 (詳見表二)^{[7][8][9][10]}。

表二：SGLT2 藥物用法及藥物動力學

	Canagliflozin (Canaglu [®])	Dapagliflozin (Forxiga [®])	Empagliflozin (Jardiance [®])
規格含量	100mg, 300mg/tab	10mg/tab	25mg/tab
劑量	100-300mg QD	5-10mg QD	10-25mg QD
腎功能 劑量調整	eGFR 45-60：100mg QD eGFR 30-45：不建議使用 eGFR<30：不可使用	eGFR <45：不建議使用 eGFR <30：不可使用	eGFR 30-45：不建議使用 eGFR <30：不可使用
肝功能 劑量調整	Child-Pugh C：不建議使用	無	無
懷孕 / 哺乳	不可	不可	不可
藥物 動力 學	吸收	1. 生體可用率：65% 2. 1-2 小時達 peak	1. 1.5 hr 達 peak
	分布	Vdss：83.5L	Vd：73.8L
	代謝	UGT1A9、UGT2B4	UGT2B7、UGT1A3
	排除	半衰期：10.6 hr	半衰期：12.4 hr

SGLT-2 Inhibitors 副作用及注意事項

根據 SGLT-2 inhibitors 的作用機轉推論，此類藥品可能會增加酮酸中毒、泌尿道及生殖器感染以及會陰部壞死性筋膜炎的風險。另外，SGLT-2 inhibitors 之三種藥品均有可能造成體液減少、低血壓、LDL 上升等副作用。在 canagliflozin 的大型研究中，觀察到以 canagliflozin 治療的患者有較高的骨折 (hazard ratio 1.26，95%CI 1.04~1.52，p=0.02) 與下肢截肢 (hazard ratio 1.97，95%CI 1.41~2.75，p<0.001) 的風險；而在 empagliflozin 及 dapagliflozin 的研究中，則沒有觀察到此類不良反應事件風險上升的情形，因此，SGLT-2 Inhibitors 這類藥物是否都會增加骨折與下肢截肢的風險，仍待更進一步的研究^[11]。

SGLT-2 Inhibitors 藥物相關臨床研究

SGLT-2 inhibitors 這類藥物可單一或併用其他口服抗糖尿病藥物或胰島素，可降低 HbA1c 約 0.7%，其優點為較少發生低血糖以及可降低體重和降低血壓等，主要的副作用則是增加泌尿道及生殖器感染的風險^[12]。

對於心血管疾病的影響，一個大型的隨機分組研究，收納第 2 型糖尿病且有心血管病史的人，收案族群包括未接受藥物治療僅透過飲食及運動控制的病人，或是已經接受糖尿病治療並且治療已經持續十二周末改變的病人。以 empagliflozin 治療有心血管病史的第 2 型糖尿病人 3.1 年，相較於未使用 empagliflozin 的病人，可顯著減少 14%(hazard ratio 0.86，95%CI 0.74~0.99，p=0.04) 心血管事件的風險，其中心血管疾病死亡風險減少 38%(hazard ratio 0.62，95%CI 0.49~0.77，p<0.001)，因心臟衰竭住院之風險減少 35%(hazard ratio 0.65，95%CI 0.50~0.85，p=0.002)。在同一個研究中，研究者發現以 empagliflozin 治療有心血管病史的第 2 型糖尿病人 3.1 年，相較於未使用 empagliflozin



的病人，可顯著減少 39%(hazard ratio 0.61，95%CI 0.53~0.70， $p<0.001$) 糖尿病腎病變惡化的風險。針對研究次群體來看，對於 $HbA1c \geq 8.5\%$ ， $eGFR \geq 90$ ，或只有腦血管疾病風險的病人來說，使用 empagliflozin 的病人在心血管疾病、非致死性心肌梗塞及非致死性中風的風險改善沒有比未使用者來的好^[13]。

另一個最近發表的大型隨機分組研究收納第 2 型糖尿病以藥物或是沒有使用藥物治療的病人。以 canagliflozin 治療有心血管疾病高風險的第 2 型糖尿病人 3~4 年，相較於未使用 canagliflozin 治療的病人，可顯著減少 14%(hazard ratio 0.86，95%CI 0.75~0.97， $p=0.02$) 心血管事件的風險，因心臟衰竭住院之風險顯著減少 33%(hazard ratio 0.67，95%CI 0.52~0.87)，但是心血管疾病死亡之風險並沒有顯著減少 (hazard ratio 0.87，95%CI 0.72~1.06)。對於腎臟的影響，腎功能惡化 ($eGFR$ 下降 40%) 或需要換腎手術或因腎臟疾病死亡的風險減少 40%(hazard ratio 0.60，95%CI 0.47~0.77)。針對研究次群體來看，使用 canagliflozin 對於亞洲人及未使用利尿劑的病人的效果並未優於未使用 canagliflozin 的病人^[14]。

今年初亦發表 dapagliflozin 的相關研究結果，一個大型的隨機分組研究收納第 2 型糖尿病人，以 dapagliflozin 治療第 2 型糖尿病人 4.2 年，相較於未使用 dapagliflozin 治療的病人，並無降低心血管事件的風險 (hazard ratio 0.93，95% CI 0.84~1.03， $p=0.17$)，但在心衰竭死亡率及心衰竭住院率上，則較未使用 dapagliflozin 治療的病人減少 17% (hazard ratio 0.83，95% CI 0.73~0.95， $p=0.005$)。對於使用 dapagliflozin 或未使用 dapagliflozin 治療的族群發生糖尿病腎病變的風險機率則分別為 4.3% 及 5.6% (hazard ratio 0.76，95%CI 0.67~0.87)^[15]。

另一個多國多中心的資料庫研究，也看到 SGLT-2 Inhibitors 可以減少第 2 型糖尿病人死亡與心臟衰竭住院的風險^[16]。

SGLT-2 Inhibitors 藥物健保給付規定

目前 SGLT-2 inhibitors 在台灣健保給付的規定：(1) SGLT-2 抑制劑以及含該類成分之複方製劑，限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病病人，且 SGLT-2 抑制劑與 DPP-4 抑制劑及其複方製劑宜二種擇一種使用。(2)dapagliflozin(如：Forxiga)、empagliflozin (如：Jardiance)、canagliflozin (如：Canaglu) 每日最多處方 1 粒。(3)empagliflozin /metformin 複方 (如：Jardiance Duo) 每日最多處方 2 粒。(4) dapagliflozin/metformin 複方 (如：Xigduo XR) 每日最多處方 1 粒。(5) 含 empagliflozin/linagliptin 之複方製劑 (如：Glyxambi) 每日限處方 1 粒且限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin，且併用 empagliflozin 或 linagliptin 治療，糖化血色素值 ($HbA1c$) 仍未低於 8.5% 者^[17]。



結論

糖尿病是現代人必須面對的慢性疾病之一，它對於現代人的健康影響很大，醫學界也不斷研發新的藥物及治療方式來幫助糖尿病患者能夠更好的控制血糖以及預防併發症的產生，相信隨著醫藥發展的進步，未來糖尿病的治療會有更多更好的藥物以及更新的機轉可以提供給臨床使用，造福所有糖尿病的患者們。

參考資料

1. 衛生福利部國民健康署 (2018) · 糖尿病防治· 取自 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=359>
2. 衛生福利部國民健康署 (2018) · 糖尿病之病因、分類及診斷· 取自 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=642&pid=1235>
3. Joslin Diabetes Center (n.d.) · Diagnosing Diabetes· Retrieve from <https://aadi.joslin.org/tw/diabetes-mellitus-in-asian-americans/diagnosing-diabetes>
4. 疾病分類介紹· 糖尿病 (2019) · 取自 <https://zh.wikipedia.org/wiki/%E7%B3%96%E5%B0%BF%E7%97%85>
5. 李建瑩、施宏哲、蔡敏鈴等。治療第二型糖尿病藥物簡介。臨床藥學雜誌 2017;25:18-26。
6. 黃馨瑩、黃宗賢、王慧瑜。SGLT2 抑制劑治療第二型糖尿病。藥學雜誌 2012;28:56-60。
7. UpToDate : Canagliflozin(Invokana®) drug information
8. UpToDate : Dapagliflozin(Farxiga®) drug information
9. UpToDate : Empagliflozin(Jardiance®) drug information
10. U.S. FOOD&DRUG ADMINISTRATION(2019)· FARXIGA® (dapagliflozin) information· Retrieve from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202293s015lbl.pdf#page=38
11. Miriam E: CANVAS. Canagliflozin Reduces CV Events, but at Cost of Amputations[Medscape]. Retrieve on 2017 June 12.
12. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et.al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013;159(4):262-74.
13. Bernard Z, Christoph W, John M et.al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine 2015;373:2117-2128.
14. Bruce N, Vlado P, Kenneth W et.al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine 2017;377:644-657.
15. Wiviott S, Raz I, Bonaca M et.al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine 2019 ; 380:347-357
16. Kosiborod M, Cavender M, Fu A et.al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). Circulation 2017;136(3):249-259.
17. 衛生福利部中央健康保險署 (2019) · 藥品給付規定· 取自 https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979.



醫藥專欄

慢性淋巴性白血病 (Chronic lymphocytic leukemia) 治療新知

黃意婷 藥師 撰稿 李典錕 醫師審閱

前言

非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL)，大致分為以下兩個主要類別：B 細胞和 T 細胞淋巴瘤^[1]，即發育中的 B 細胞和 T 細胞以不受控制的方式增生，並形成癌細胞的集合稱為淋巴瘤細胞。非何杰金淋巴瘤不是單一疾病，實際上有超過 30 種不同亞型，慢性淋巴性白血病 (chronic lymphocytic leukemia) 則是其中的一種，為骨髓內淋巴球異常增生之惡性疾病，且為成人中最常見的白血病類型之一。它通常發生在中老年，很少發生在兒童。臨床上，對於早期或無症狀的 CLL 建議追蹤觀察，晚期 (Rai Stage III 或 IV) 或有明顯症狀，例如：貧血、淋巴結腫大、B symptoms (淋巴瘤特有的腫瘤症狀，包括：夜間盜汗、發燒、疲倦、體重減輕等) 及快速增生的白血球等，則應接受治療^[2]，通常經過治療後的病人存活率會比不治療的病人增加 5-8 年^[3]。

傳統慢性淋巴性白血病藥物

傳統慢性淋巴性白血病藥物治療化學免疫療法包括：1. 嘌呤類似物 (如：fludarabine, pentostatin)。2. 烷基化劑 (如：chlorambucil, cyclophosphamide, bendamustine)。3. 單株抗體 (如：rituximab, ofatumumab, obinutuzumab)。4. 酪氨酸激酶抑制劑 (如：ibrutinib)^[3,4]。通常傳統慢性淋巴性白血病的治療建議使用 1 種標靶藥物再搭配 1~2 種化療藥，像是 fludarabine 加上 cyclophosphamide 與 rituximab，這就是目前常見的慢性淋巴性白血病 FCR 組合治療，且為核准用於慢性白血病第一線治療^[2,3]。對於慢性淋巴球性白血病患者之治療，須考量病人疾病分期、年齡、身體狀況、是否有其他共病症、是否具有染色體變異 (如：17p 缺失) 以及可否忍受藥物的毒性等^[2]。

對於未曾接受過治療的 CLL 患者，若病人可以忍受 fludarabine 的毒性，fludarabine 加 cyclophosphamide 與 rituximab (FCR)，整體療效反應率可達 86.1%，36% 可達完全緩解，無惡化存活期中位數為 39.8 個月。若不適合接受 fludarabine 治療，則可考慮投予 obinutuzumab 合併 chlorambucil，整體療效反應率可達 79.6%，有 26.1% 患者可達完全緩解，無惡化存活期中位數為 26.7 個月。若不適合接受化療，可考慮使用 ibrutinib 單獨治療，整體療效反應率仍有 82.4%，惟僅有 3.7% 可達完全緩解。而對於復發性 / 頑固性慢性淋巴球性白血病患者，若不具有 17p 缺失且可接受 fludarabine 治療者，可考慮接受 FCR 治療，整體療效反應率可達 69.6%，其中 24.3% 病患可達完全緩解，無惡化存活期中位數為 30.6 個月。若對 fludarabine 有抗性，則可考慮接受 ofatumumab 單獨治療，整體療效反應率可達 47%。若具有 17p 缺失者，則可使用 ibrutinib 單獨治療，整體療效反應率可達



47.6%^[2]。

但這些化療藥品作用於快速分裂的細胞，干擾細胞 DNA 的合成，因此對於癌細胞的專一性較為不足，常引起嚴重的血球相關不良反應，如：貧血、嗜中性白血球低下、血小板低下等，且以上這些組合雖然可以達到相當程度的緩解率，然而它們所能達成的無病存活期均相當有限，又因受限於病患之年齡、體能狀況以及心臟功能等因素之限制，能進一步接受骨髓或週邊血液幹細胞移植的病人又只佔少數，大部份病患仍將於治療後兩年內復發。

新型慢性淋巴性白血病藥物 -Venetoclax

作用 B 細胞的 BCL-2 inhibitor, venetoclax 是美國 FDA 在 2016 年 4 月通過的第一個 B cell lymphoma 2 (BCL-2) 抑制劑^[5]，用於治療有染色體 17p 缺損且曾接受過至少一種治療方式的 CLL 患者。對於以既有藥物無法得到良好效果的 CLL 患者，venetoclax 提供了治療上的另一個新選擇。此藥品可提高專一性，減少副作用，尤其對於傳統化療藥物有抗性之困難治療的族群，包括具有免疫球蛋白可變區重鏈基因 (immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV) 突變、17p 缺失、TP53 異常等之病患族群可增加其療效。這些藥品不僅用於治療慢性淋巴球性白血病，亦發展可治療其他 B 細胞相關之癌症，包括多發性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM)、非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 等，以及免疫相關疾病，如：類風濕性關節炎^[2,3]。

Venetoclax 的作用機轉

正常人體內細胞代謝最重要的機制為細胞凋亡，而 BCL-2 基因家族超過 20 種蛋白質，是控制細胞存活與凋亡平衡間重要的因子^[3]。BCL-2 家族包含促凋亡蛋白 (pro-apoptotic protein，又稱 BH3-only protein)、細胞凋亡媒介因子 (cell death mediators) 及促存活蛋白 (pro-survival protein，又稱 anti-apoptotic protein) 3 個亞族；在健康的淋巴組織中，BCL-2 會箝制重要的細胞凋亡媒介物質 BAX 及 BAK，但當接觸壓力訊號（如：放療或化療）時，BH3-only 蛋白會被活化，進而結合 BCL-2 並使其去活化，相反的會使 BAX 及 BAK 再次活化，造成粒線體外膜的通透性增加 (mitochondria outer membrane permeabilization, MOMP)，促使大量存在於粒線體內膜的 cytochrome c 釋放而引發級聯反應 (caspase cascade) 造成細胞凋亡^[3]，上述反應可參考 Figure 1。



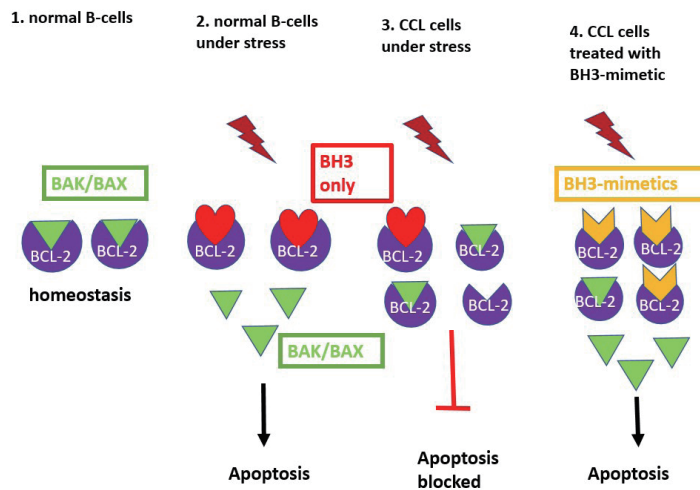


Figure 1. 細胞代謝示意圖 [6]

Venetoclax 為一種具有選擇性、口服且生體可利用的 BCL-2 (一種抗細胞凋亡蛋白) 小分子抑制劑。BCL-2 已被證實可在 CLL 細胞中過度表現，可調節腫瘤細胞存活，可能與化療藥物的抗藥性有關。Venetoclax 直接結合 BCL-2 蛋白，取代促細胞凋亡蛋白 (如：BH3-only protein)，再次活化細胞凋亡媒介物質 BAX 及 BAK，觸發粒線體外膜透化 (mitochondrial outer membrane permeabilization)，有助於恢復細胞凋亡過程 [3]。在相關試驗中，venetoclax 證實對過度表現 BCL-2 的腫瘤細胞具有細胞毒殺活性 [6,7]，上述反應可參考 Figure 2。

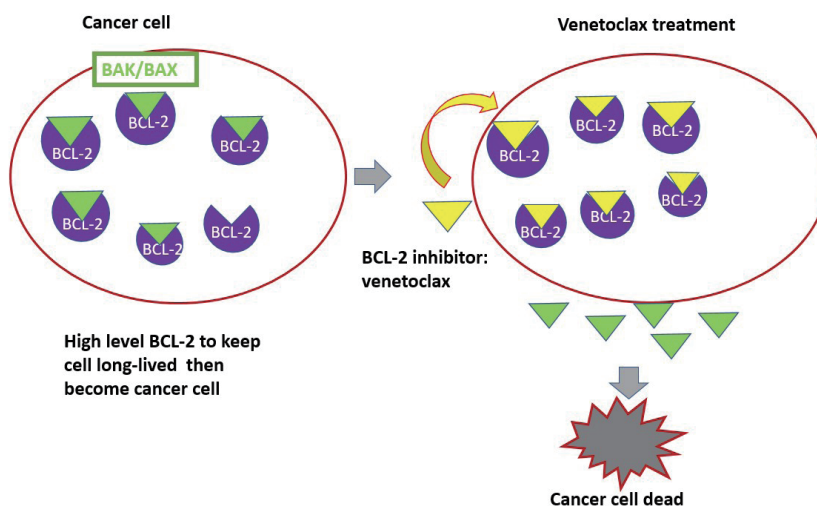


Figure 2. Venetoclax 作用機轉圖 [6]

Venetoclax 的用法

病人需定時隨餐以開水服用 Venetoclax 錠劑，且應整顆吞服，不可咀嚼、咬碎或剝開。Venetoclax 多次隨餐口服給藥之後，在給藥後 5-8 小時達到最大血漿濃度。建議劑量需考



量患者特異性因素，以評估腫瘤溶解症候群 (TLS) 的風險高低的程度，並在 Venetoclax 第一劑治療前，預防性補充水分及施用降尿酸藥物以降低腫瘤溶解症候群 (TLS) 風險。Venetoclax 的劑量必須依據每週劑量調整時程，在 5 週內達到建議劑量每日 400 毫克 (表 1)，5 週的劑量調整時程目的是逐漸降低腫瘤負荷 (減少體積)，以減少腫瘤溶解症候群 (TLS) 的風險^[7]。

表1：劑量調整期之用藥時程

週	VENCLEXTA 每日劑量
1	20 毫克
2	50 毫克
3	100 毫克
4	200 毫克
第 5 週開始	400 毫克

Venetoclax 的藥物動力學^[1]

吸收	Venetoclax 多次隨餐口服給藥之後，在給藥後 5-8 小時達到最大血漿濃度。食物影響相較於空腹條件，搭配低脂餐點給藥時，venetoclax 暴露量增加至約 3.4 倍，搭配高脂餐點給藥時，暴露量增加至 5.1 至 5.3 倍，所以 Venetoclax 應隨餐服用。
分佈	Venetoclax 與人類血漿蛋白質高度結合，血漿中未結合分率 <0.01，平均血液 - 血漿比例為 0.57。
代謝	體外試驗顯示 venetoclax 主要經由 CYP3A4/5 代謝，M27 被鑑定為血漿中的主要代謝物，對抗 BCL-2 的抑制性活性比體外 venetoclax 至少低 58 倍。
排除	Venetoclax 最終排除半衰期的族群估計值約為 26 小時，venetoclax 的藥物動力學不會隨時間逐漸改變。健康自願受試者口服單次劑量 200 毫克經放射標記 [14C]-venetoclax 後，>99.9% 劑量出現在糞便，<0.1% 劑量在 9 天內自尿液排除，顯示肝臟排除負責清除循環系統內的 venetoclax。從糞便中排除的放射性劑量，有 20.8% 為原態 venetoclax。

Venetoclax 的臨床療效

一、Venetoclax 的單一治療

在 venetoclax 的第 1 期臨床試驗中，共納入 116 位復發性或頑抗性的 CLL 病人以 venetoclax 進行單一治療，17 個月後整體的客觀反應率 (objective response rate, ORR) 79%，有 20% 的患者達到完全反應 (complete response, CR)，5% 的患者呈現無微量殘存疾病 (minimal residual disease, MRD)。若進一步分析，染色體 17p 缺損患者的 ORR 及 CR 為 71% 及 16%，有 fludarabine 抗藥性患者的 ORR 及 CR 則為 79% 及 16%。整體而言，無疾病惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 中位數為 22 個月 (染色體 17p 缺損患者為 16 個月)^[2]。

Venetoclax 進一步在 107 人的第 2 期臨床試驗中，有 79% 的患者在第 12 個月時達到 ORR，69% 的患者達到部分反應 (partial response)，8% 達到 CR。出現首次反應的中位數為 0.8 個月，CR 的中位數為 8.2 個月，其中有 18 位呈現沒有 MRD^[2]。

二、Venetoclax 的合併治療

由於 venetoclax 的機轉與其他 CLL 的治療藥物不同，因此與其他的藥物合併治療理論上應該可以達到更佳及更持續的療效。在一項隨機試驗中，與 bendamustine 加 rituximab



用藥相比，venetoclax 加 rituximab 的組合可改善 PFS 和整體存活 (overall survival, OS)。而研究結果顯示不論療程中是否使用 rituximab 與 venetoclax 合併治療都是使用過 ibrutinib 治療後，CLL 復發患者的首選療法^[2,4]。至於在副作用部分，發生嗜中性白血球低下 (55%)、腹瀉 (57%) 及噁心 (51%) 的比例則與 venetoclax 單獨治療的結果相似^[2]。

結語

淋巴瘤是最常見的成人血液惡性疾病，現況有相當大的機會可以治癒，隨著醫療科技不斷進步，使用慢性淋巴性白血病藥物 venetoclax 治療 CLL 是備受期待的新興治療方式，可為疾病治療帶來更大的效益。

參考資料

1. Arnold S. Jonathan W. Clinical presentation and diagnosis of non-Hodgkin lymphoma. [UpToDate]. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-non-hodgkin-lymphoma?search=Clinical%20presentation%20and%20diagnosis%20of%20nonHodgkin%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Updated: Sep 27, 2018. Retrieved on FEB, 2019.
2. 財團法人醫藥品查驗中心。當代醫藥法規月刊，慢性淋巴性白血病新治療。取自 <http://www.cde.org.tw/Content/Files/Knowledge/52355c7b-b917-4efb-840c-5e0ca0e5118f.pdf>。出版 2017 年。摘取 2019 年 02 月 28 日。
3. 中華民國藥師公會全國聯合會。藥學雜誌電子報，Venetoclax- 慢性淋巴性白血病的新曙光。取自 <http://jtp.taiwan-pharma.org.tw/137/069-074.html>。出版 2018 年。摘取 2019 年 02 月 28 日。
4. Kanti R. Stephan S. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. [UpToDate]. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukemia?search=Treatment%20of%20relapsed%20or%20refractory%20chronic%20lymphocytic%20leukemia.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Updated: Feb 27, 2019. Retrieved on FEB, 2019.
5. Muhammad A Mir, MD. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treatment & Management. [Medscape]. <https://emedicine.medscape.com/article/199313-treatment>. Updated: Jan 15, 2019. Retrieved on FEB, 2019.
6. Itchaki G, Brown JR. The potential of venetoclax (ABT-199) in chronic lymphocytic leukemia. Ther Adv Hematol. 2016 Oct;7(5):270-287. Epub 2016 Jul 8.
7. Venetoclax (Venclexta®) 仿單。
8. Kanti R, Stephan S. Overview of the treatment of chronic lymphocytic leukemia. [UpToDate]. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukemia?search=Overview%20of%20the%20treatment%20of%20chronic%20lymphocytic%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Updated: Jul 09, 2018. Retrieved on FEB, 2019.
9. 財團法人台灣癌症臨床研究發展基金會。揭開慢性淋巴性白血病的 3 大治療方針。取自 <http://web.tccf.org.tw/lib/addon.php?act=post&id=3787>。出版 2018 年。摘取 2019 年 02 月 28 日。



全民健保藥品給付相關規定異動(108年2月)

修正後給付規定

公告主旨：自 108 年 02 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Lamivudine 100mg (Zeffix)、entecavir (Baraclude)、telbivudine 600mg (Sebivo)、tenofovir 300mg (Viread)
高單位免疫球蛋白 (Privigen)
降血脂藥物

抗微生物劑 Antimicrobial agents

一、 Lamivudine 100mg (Zeffix)、entecavir (Baraclude)、telbivudine 600mg (Sebivo)、tenofovir 300mg (Viread) 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」之下列慢性病毒性 B 型肝炎患者：

1. (略)

2. 慢性 B 型肝炎病毒帶原者 HBsAg(+)：

(1). ~ (7) 略

(8). 確診為肝癌並接受根除性治療且 HBV DNA $\geq$ 2000 IU/mL，可長期使用，直至肝癌復發且未能再次接受根除性治療止。(108/2/1)

註：

a. 根除性治療包括手術切除、肝臟移植、射頻燒灼 (radiofrequency ablation) 及局部酒精注射。

b. 已符合肝硬化給付條件可長期使用者，不在此限。

3. ~ 7. 略



免疫製劑 Immunologic agents

一、 高單位免疫球蛋白 (如 Gamimune-N; Venoglobulin 等) : 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. ~9. (略)

10. 慢性脫髓鞘多發性神經炎 (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. CIDP) (限使用 Privigen) :

(10). 限用於依歐洲神經醫學會聯合會 (European Federation of Neurological Societies; EFNS) 之診斷標準確診為慢性脫髓鞘多發性神經炎之成人, 且對於類固醇治療無效或無法耐受類固醇, 臨床上仍產生急性惡化時使用。

(11). 前述類固醇治療無效定義, 係指使用口服每日每公斤體重 1mg 或每日 60mg prednisolone 兩個月仍未有 INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) Disability scale 1 分 (含) 以上之進步。

(12). 限由區域醫院 (含) 以上教學醫院神經科專科醫師診斷及使用。

(13). 需經事前審查核准後使用, 每次申請半年兩個療程, 每年最多四個療程, 需檢附病歷資料及治療前後的 INCAT 評估結果。

(14). 每月最大劑量每公斤體重 2 公克。

(15). 如在開始兩個療程後無 INCAT 1 分 (含) 以上之進步, 則不再給予高單位免疫球蛋白。

心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

全民健康保險降血脂藥物給付規定表



	非藥物治療	起始藥物治療血脂值	血脂目標值	處方規定
1. 有急性冠狀動脈症候群病史 2. 曾接受心導管介入治療或外科冠動脈搭橋手術之冠狀動脈粥狀硬化患者	與藥物治療可並行	LDL-C $\geq$ 70mg/dL	LDL-C < 70mg/dL	第一年應每 3-6 個月抽血檢查一次，第二年以後應至少每 6-12 個月抽血檢查一次，同時請注意副作用之產生如肝功能異常，橫紋肌溶解症。
心血管疾病或糖尿病患者	與藥物治療可並行	TC $\geq$ 160mg/dL 或 LDL-C $\geq$ 100mg/dL	TC < 160mg/dL 或 LDL-C < 100mg/dL	
2 個危險因子或以上	給藥前應有 3-6 個月非藥物治療	TC $\geq$ 200mg/dL 或 LDL-C $\geq$ 130mg/dL	TC < 200mg/dL 或 LDL-C < 130mg/dL	
1 個危險因子	給藥前應有 3-6 個月非藥物治療	TC $\geq$ 240mg/dL 或 LDL-C $\geq$ 160mg/dL	TC < 240mg/dL 或 LDL-C < 160mg/dL	
0 個危險因子	給藥前應有 3-6 個月非藥物治療	LDL-C $\geq$ 190mg/dL	LDL-C < 190mg/dL	

心血管疾病定義：

- (一). 冠狀動脈粥狀硬化患者包含：心絞痛病人，有心導管證實或缺氧性心電圖變化或負荷性試驗陽性反應者 (附檢查報告)
- (二). 缺血型腦血管疾病患者包含：
 1. 腦梗塞。
 2. 暫時性腦缺血患者 (TIA)。(診斷須由神經科醫師確立)
 3. 有症狀之頸動脈狹窄。(診斷須由神經科醫師確立)

危險因子定義：

1. 高血壓
2. 男性 $\geq$ 45 歲，女性 $\geq$ 55 歲或停經者
3. 有早發性冠心病家族史 (男性 $\leq$ 55 歲，女性 $\leq$ 65 歲)
4. HDL-C<40mg/dL
5. 吸菸 (因吸菸而符合起步治療準則之個案，若未戒菸而要求藥物治療，應以自費治療)。



全民健保藥品給付相關規定異動(108年3月)

修正後給付規定

公告主旨：自 108 年 03 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Dexmedetomidine (Precedex)
Bevacizumab (Avastin)

神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

二、 Dexmedetomidine (如 Precedex)：

4. 限用於短期可拔管需鎮靜之 18 歲以上加護病房病人使用，連續使用不得超過 24 小時，再次使用需間隔 6 小時以上，每次住院最多使用 3 次。
5. 申報費用時檢附病歷紀錄 (資料)。

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、 Bevacizumab (如 Avastin)：

1. 轉移性大腸或直腸癌：

甲、Bevacizumab 與 FOLFIRI (Folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan) 或 FOLFOX (Folinic acid/ 5-fluorouracil/oxaliplatin) 或 5-fluorouracil/leucovorin 的化學療法合併使用，作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療。

乙、使用總療程以 36 週為上限。

丙、須經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以 18 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。

2. (略)

3. 本藥品不得與 cetuximab、panitumumab 併用。

