



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 10, 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
◆ 2019 年 12月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：Levetiracetam 用於偏頭痛的預防	p.02
醫藥專欄：老藥新用 - 肝癌的藥物預防	p.08
全民健保藥品給付相關規定異動	p.13

家庭藥師
Family Pharmacist



Levetiracetam 用於偏頭痛的預防

許雅婷 藥師 撰稿

前言

在台灣有許多人深受偏頭痛之擾，偏頭痛發作時，病人頭部（單側或雙側）會感受到搏動性、中至重度的疼痛，未治療或治療無效時會持續至少 4 小時，合併噁心、嘔吐、畏光及怕吵等現象，再加上日常活動會使頭痛加重，故許多患者的日常作息深受影響，因而需要接受藥物治療。偏頭痛目前仍無法被治癒，治療目標以減輕急性疼痛和預防復發為主，本篇文章將針對抗癲癇藥物之一的 Levetiracetam 用於偏頭痛的預防性治療進行相關研究探討。

偏頭痛藥物治療

減輕急性疼痛治療目標在快速有效的止痛、恢復患者的功能狀態，常用藥物包括 Triptan 類藥物（如：Sumatriptan、Rizatriptan）、Ergotamine、Acetaminophen 及 NSAIDs，由於安全及有效性考量不宜用於長期慢性治療^[1]。

預防性治療原則則為減少病人頭痛發作次數，符合以下條件族群建議接受預防性治療：

- (1) 反覆偏頭痛發作，明顯影響病患的生活品質或日常活動，且已經排除誘發因素，妥善使用急性治療藥物和改善生活型態。
- (2) 頻繁的偏頭痛發作，其次數超過每月 4 次，或天數超過每月 8 天，有進展成慢性偏頭痛的可能。
- (3) 急性治療藥物治療失敗、使用禁忌或使用過量者。
- (4) 病患個人意願，想要盡可能減少發作次數。
- (5) 特殊形式偏頭痛發作，如偏癱偏頭痛 (Hemiplegic migraine)、腦幹預兆偏頭痛 (Migraine with brain stem aura)。
- (6) 過長或令人不適的預兆期 (Prolonged aura)、或偏頭痛腦梗塞 (Migrainous infarction)。

常用於陣發性偏頭痛的藥物包括乙型交感阻斷劑、抗癲癇類藥物、鈣離子阻斷劑、抗憂鬱劑、非類固醇類抗發炎劑等，而當病人陣發性偏頭痛發作過於頻繁或過度使用急性止痛藥物，就可能促使陣發性偏頭痛轉化為慢性偏頭痛，其治療藥物包括肉毒桿菌、Topiramate、Valproate、Levetiracetam 等多種藥物（詳見表一），上述中的抗癲癇類藥物對偏頭痛的預防確切機轉仍有研究，但推論應和 GABA 調節有關，可減少偏頭痛的頻率和強度^[2]。

表一、偏頭痛預防性藥物^[2]

種類及藥名
乙型交感阻斷劑：Propranolol、Metoprolol、Atenolol、Bisoprolol
抗癲癇類藥物：Valproate、Topiramate、Gabapentin、Levetiracetam
鈣離子阻斷劑：Flunarizine、Verapamil



抗憂鬱劑：Amitriptyline、Venlafaxine、Imipramine、Doxepine、Clomipramine、Fluoxetine
非類固醇類抗發炎劑：Naproxen、Ketoprofen、Ibuprofen、Mefenamic acid、Aspirin
其他：Dihydroergotamine、Cyproheptadine、Candesartan、Lisinopril、Clonidine、Botulinum toxin type、Tizanidine

Levetiracetam 用於偏頭痛的預防性治療文獻分析

近年來有許多相關文獻研究 Levetiracetam 用於偏頭痛的預防性治療，而 Watkins et al 於 2017 年發表的一篇統合性分析中對這個議題多有著墨，下文將以該篇文獻的分類方式針對 Levetiracetam 治療陣發性偏頭痛及慢性偏頭痛的相關研究逐一介紹：

1. Levetiracetam 治療小兒陣發性偏頭痛：

Miller et al 病歷回溯研究收案 19 位 3-17 歲病患，其中有 17 位患有嚴重偏頭痛，其他 2 位則為中度偏頭痛。11 位病患有过預防性治療，其中 5 位使用抗癲癇類藥物。一開始給予病患 125-250mg BID 並再依照病患體重及頭痛程度調整維持劑量為 Levetiracetam 125-750mg BID，治療期間持續 4.1 個月，結果發現 Levetiracetam 明顯地降低了頭痛頻率。10 位 (52.6%) 病患完全減輕頭痛，7 位 (36.8%) 有較輕微且少次的頭痛，但有 2 位 (10.5%) 完全沒有從 Levetiracetam 得到任何益處，7 位 (36.8%) 病患從頭痛相關的噁心嘔吐得到緩解。安全性方面，2 位病患因無法忍受副作用而停止治療，而另外一位病患在治療一個月之後出現了易怒和情緒低落但無須停藥，16 位 (82.4%) 沒有出現任何副作用。此篇研究結論為 Levetiracetam 治療小兒陣發性偏頭痛具有良好的療效及耐受性^[3]。

Awaad et al 回溯研究收案 10 位 12-21 歲曾使用 Valproate、Topiramate、Propanolol 或 Oxcarbazepine 治療失敗的病患，給予 Levetiracetam 1525mg/day(劑量範圍：750-2250mg/day) 治療持續 6 個月，結果顯示所有病患都至少減少 50% 的頭痛頻率，而其中 3 位 (30%) 完全得到緩解。3 位病患出現少許副作用，包含激動、粉刺及體重增加。此篇研究認為 Levetiracetam 可能改善腦電波節律失調而減少頭痛發生，Levetiracetam 治療小兒陣發性偏頭痛具有良好的療效及耐受性^[4]。

Pakalnis et al 開放式試驗收案 20 位 7-16 歲且每月發生有 4-8 次偏頭痛的病患，所有病患起初都被給予 Levetiracetam 20mg/kg/day 並在一個月之後評估療效，若一個月之後偏頭痛的頻率降低 50%，會再給於一個月的劑量；若頻率無減少 50%，則增加劑量為 20mg/kg BID。結果顯示兩個月後在 20 位病患中有 18 位減少 50% 的頭痛頻率，而這 18 位中有 12 個需增加劑量才能達到目標。在試驗結束時每人平均頭痛頻率從每月 6 次降低至每月 2 次，而且有 4 位病患從此不再被偏頭痛所擾。安全性方面，2 位病患有行為改變，1 位有記憶問題，但是沒有人因為副作用而需要停止治療。此篇研究認為 Levetiracetam 可部份減少偏頭痛的頻率，有賴未來更多大型研究支持其療效^[5]。



2. Levetiracetam 治療成人陣發性偏頭痛：

Gallai et al 開放式前瞻性研究收案平均年齡為 43.5 歲的 20 位患有至少 1 年偏頭痛但無預兆，且每月發作 4~15 次並試過至少 2 種預防治療至少 3 個月的患者，所有人皆給予 Levetiracetam 1000mg BID 長達 3 個月，共有 19 名 (95%) 病患完成試驗，其中 11 位 (57.9%) 減少了至少 50% 的頭痛頻率，在 1、2、3 個月之後平均頭痛次數相較基準值有明顯下降 (每月 3.3、3.6、2.8 次頭痛，基準值 8.1 次頭痛， $P<0.001$)。安全性方面，副作用包含嗜睡、疲勞和姿勢不穩，但都症狀輕微無須中斷治療。此篇研究認為 Levetiracetam 對於治療無預兆的偏頭痛是一個具有潛力的藥物選擇，有賴未來更多研究支持其療效^[6]。

Brighina et al 開放式試驗收案 16 位 23-59 歲患有至少 2 年偏頭痛並有預兆，且每月發作至少 4 次持續 3 個月以上，前兩個月無使用預防性治療藥物的病患。這 16 位中有 10 位從未試過預防性藥物，而其他 6 位曾使用藥物但治療失敗。試驗族群在 1 個月的準備期間內逐步調整劑量至 Levetiracetam 500mg BID 並再持續給予此劑量 6 個月。結果顯示所有的病患在第 3-6 個月減少至少 50% 的發作頻率，且有 7 位 (43.8%) 在第 6 個月不再為偏頭痛所擾。除此之外，相較於試驗準備期間的發作頻率，固定藥物劑量後第一個月的頭痛頻率有明顯下降 (準備期間發作頻率每月 6.19 次，第一個月 3.31 次， $P<0.001$)，頭痛頻率在第 2-6 個月持續下降，頭痛嚴重程度相較基準值亦有明顯下降 (1.32 vs 2.56， $P<0.0001$)。安全性方面，副作用包含嗜睡 (12.5%)、頭暈 (6.3%) 和緊張 (18.8%)，但症狀輕微且只在調整劑量時出現。此篇研究認為 Levetiracetam 對於治療有預兆的偏頭痛具有療效及安全性，有賴未來更多研究支持其治療地位^[7]。

Verma et al 前瞻性隨機分派之活性對照試驗收案 65 位患有偏頭痛，且每月發作 4-14 次持續 3 個月以上，曾用過預防性藥物治療但失敗或因強烈副作用而停止治療的病人。32 位病患給予 Levetiracetam 1000mg/day，33 位給予安慰劑，結果顯示 Levetiracetam 組相較於安慰劑組偏頭痛發作頻率有明顯下降 (Levetiracetam 組有 64% 減少至少 50% 的頭痛頻率，安慰劑組只有 22%)，Levetiracetam 組 3 個月治療結束之後頭痛嚴重度有明顯下降 ($P<0.0001$)。安全性方面，Levetiracetam 耐受性佳，試驗中只有 4 位發生輕微副作用，沒有任何一位病患因副作用而停止治療。此篇研究藉由對比安慰劑的相關研究數據，認為 Levetiracetam 對於改善偏頭痛發作頻率及嚴重程度與其他藥物的療效相似^[8]。

Sadeghian et al 隨機雙盲之對照試驗收案 85 位 20-52 歲需要預防性頭痛治療但未曾接受治療，且每月發作平均 7.3 次持續 4.6 個月者。病患隨機分為三組給予 Levetiracetam 500mg/day (n=27)、Valproate 500mg/day (n=32) 和安慰劑 (n=26) 治療 6 個月。結果顯示 Levetiracetam 和 Valproate 這兩組相較於安慰劑組在減少平均頭痛頻率皆有顯著差異 (分別是 -5.0； $P=0.003$ 和 -5.5； $P<0.001$)，但這兩組相較結果相似。安全性方面，Levetiracetam 組與 Valproate 組分別有 4 名 (14.8%) 與 10 名 (31.25%) 出現副作用，常見的副作用分別是嗜睡、頭暈、輕微易怒、敵意和過激行為。此篇研究認為 Levetiracetam 對



於改善偏頭痛的頻率效果與目前臨床常用的其他偏頭痛藥物 (如：Valproate) 相似^[9]。

3. Levetiracetam 治療老人陣發性偏頭痛：

Pizza et al 開放式試驗收案 13 位 60-72 歲病人患有無預兆偏頭痛持續 1 年且沒有使用過偏頭痛預防性治療藥物。所有病患於試驗中都調整 Levetiracetam 劑量至 1000mg/day 並治療 6 個月。結果顯示相較於基準值第 3 個月頭痛頻率明顯下降 (12.2/month vs 4.1/month ; $p < 0.0001$)，並持續的下降直至第 6 個月 (1.3/month ; $P < 0.0001$)。使用 Levetiracetam 治療後使用急性頭痛治療藥物劑量亦較基準點少 (12.6 dose/month vs 1.4 dose/month ; $P < 0.0001$)。安全性方面，有 54% 的病患出現副作用，包含嗜睡、專注力不佳及中度胃痛等，但沒有任何一位病患因副作用而停止治療。此篇研究認為對於老年病人使用 Levetiracetam 可改善頭痛的發作頻率及嚴重程度並具有良好的耐受性^[10]。

4. Levetiracetam 治療成人慢性偏頭痛：

Rapoport et al 前瞻性開放式試驗收案 36 個平均年齡 46.5 歲患有慢性偏頭痛且曾經使用過 1-3 種治療性藥物但失敗 (其中一種可為抗癲癇類藥物，但收案前 30 日內使用者排除) 的轉化性偏頭痛病患。初始皆給予每位病患 250mg Levetiracetam 並在第 1 個月內視用藥反應可逐步調升至 1000mg/day，在第 2 個月可增加劑量至 3000mg/day 並分成 2 次服用。持續 2 個月的治療期，Levetiracetam 劑量範圍為 750mg-2000mg/day (平均值 1250mg/day)。結果顯示頭痛的天數相較於基準點明顯降低 (24.9day/month vs 16.2day/month ; $P < 0.0001$)，而患有中度至重度頭痛的天數也明顯下降 (16.8day/month vs 9.7day/month ; $P < 0.01$)。安全性方面，有 18 位病患出現副作用，包含嗜睡、無力感、焦慮、體重增加、鬱卒、情緒不穩、注意力不集中、胸悶、神經性厭食症及腳踝水腫等，有 8 名病患因副作用停止用藥。此篇研究認為對於轉化性偏頭痛病患使用 Levetiracetam 可有效預防偏頭痛發生^[11]。

Beran et al 多中心隨機雙盲交叉對照性試驗收案 96 位 18-65 歲慢性頭痛病患，且試驗中允許繼續使用試驗前已經在使用的劑量穩定的預防性藥物。病患在三周內從 500mg/day 至 3000mg/day 逐步調升 Levetiracetam 劑量並分次服用。持續使用穩定劑量的 Levetiracetam 持續 6 週後於 2 週內減量停用 Levetiracetam，經過一週的排除期後，共有 89 位病人分 2 階段 (第一階段：50 位，第二階段：39 位) 給予 Levetiracetam，88 名病患被給予安慰劑 (第一階段：46 位，第二階段：42 位)。試驗終點結果以無頭痛率 (*100%) 呈現，在 Levetiracetam 組和安慰劑組無顯著差異 (19.1% vs 15.5% ; $P = 0.953$)，交互試驗結果也顯示在頭痛持續時間、嚴重度及使用急性止痛藥物的狀況皆無差異。安全性方面，在 Levetiracetam 組有 4 位出現嚴重副作用，其中 1 位發生嚴重偏癱性偏頭痛，在 Placebo 組則沒有出現嚴重副作用。相較 Placebo 組，Levetiracetam 組較常出現嗜睡 ($n = 7$ vs $n = 1$)、疲勞 ($n = 3$ vs $n = 0$) 等副作用。此篇研究認為對於慢性偏頭痛病患使用 Levetiracetam 可減少頭痛嚴重程度，能有效改善偏頭痛^[12]。



Kashipazha et al 隨機部分雙盲活性對照試驗收案 62 位 15-50 歲患有慢性偏頭痛，且先前無使用預防性藥物的病患。其中有 30 位給予 Levetiracetam 500mg/day，32 位給予 Valproate sodium 500mg/day 持續 2 週治療，並在 2 週後將劑量皆調升至 500mg BID。結果顯示 Valproate sodium 組在每月頭痛天數 (6.7 ± 2.7 day/month vs 14.4 ± 5.3 day/month; $P < 0.001$)、頭痛嚴重程度 (3.4 ± 1.1 vs 5.7 ± 1.6 ; $P < 0.001$) 和偏頭痛失能評估問卷分數 (16.7 ± 6.1 vs 30.2 ± 9.8 ; $P < 0.001$) 都較 Levetiracetam 組有顯著下降。此篇研究結論指出儘管 Levetiracetam 用於慢性偏頭痛病患可降低其頭痛頻率、嚴重程度和偏頭痛失能評估問卷分數，但其療效仍不及 Valproate sodium，建議若不宜使用 Valproate sodium 的慢性偏頭痛病患可選擇 Levetiracetam 作為替代藥物^[13]。

結語

經由以上各項研究證實 Levetiracetam 可有效預防偏頭痛，尤其適用在陣發性偏頭痛的病患。偏頭痛對於病患生活品質影響極大，對於使用其他偏頭痛預防藥物但產生讓人難以忍受副作用而停藥者，Levetiracetam 可作為有效安全的替代方案的考量之一，Watkins et al 統合性分析中參考各收案研究使用的 Levetiracetam 劑量及其療效、耐受性反應後建議的 Levetiracetam 劑量可參考下表（詳見表二），期許未來能有更多此方面研究以更加確保病人用藥療效及安全。

表二、Watkins et al 研究之 Levetiracetam 用於偏頭痛預防的建議劑量^[14]：

劑量位階	時間	成人每日口服劑量 (mg/day) *	小兒每日口服劑量 (mg/kg/day) *
調整階段	第一週	500	20
	第二週	1000	40
維持劑量	2 個月之後	1000-2000	40

*：尚無研究證實每日口服劑量超過 2000mg 的益處。

參考資料

1. 台灣頭痛學會。偏頭痛急性發作藥物治療準則 (2017)。取自 <http://www.taiwanheadache.com.tw/download.asp> 偏頭痛急性發作藥物治療準則 (2017).pdf。出版 2017 年。摘取 2019 年 10 月 25 日。
2. 台灣頭痛學會。偏頭痛預防性藥物治療準則 (2017)。取自 <http://www.taiwanheadache.com.tw/download.asp> 偏頭痛預防性藥物治療準則 (2017).pdf。出版 2017 年。摘取 2019 年 10 月 25 日。
3. Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. Headache. 2004;44:238-243.
4. Awaad Y, Rizk T. Levetiracetam in the treatment of pediatric headache. J T U Med Sc. 2014;9:74-77.
5. Pakalnis A. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine—an open-label study. Headache. 2007;47:427-430.
6. Gallai V, Alberti A, Rossi C, et al. An open-label pilot study on the efficacy and tolerability of levetiracetam in the prophylaxis of migraine. J Headache Pain. 2003;4:92-96.
7. Brighina FF. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. Clin Neuropharmacol. 2006;29:338-342.



- 8.Verma AA. Levetiracetam in migraine prophylaxis: a randomized placebo-controlled study in a rural medical institute in northern India. Clin Neuropharmacol. 2013;36:193-197.
- 9.Sadeghian H, Motiei-Langroudi R. Comparison of levetiracetam and sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized placebo-controlled study. Ann Indian Acad Neurol. 2015;18:45-48.
- 10.Pizza V, Busillo V, Agresta A, Bisogno A, Capasso A. Elderly patients with migraine: an open-label study on prophylaxis therapy with levetiracetam. Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2011;11:31-34.
- 11.Rapoport AM. Levetiracetam in the preventive treatment of transformed migraine: a prospective, open-label, pilot study. Curr Ther Res. 2005;66:212-221.
- 12.Beran RG, Spira PJ. Levetiracetam in chronic daily headache: a double-blind, randomised placebo-controlled study. (The Australian KEPPRA Headache Trial [AUS-KHT]). Cephalalgia. 2011;31:530-536.
- 13.Kashipazha D, Ghadikolaie HS, Siavashi M. Levetiracetam in compare to sodium valproate for prophylaxis in chronic migraine headache: a randomized double-blind clinical trial. Curr Clin Pharmacol. 2017;12:55-59.
- 14.A. K. Watkins PharmD, BCGP1 M. E. Gee PharmD, BCPS1 J. N. Brown PharmD. Efficacy and safety of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review. J Clin Pharm Ther. 2018 Aug;43(4):467-475.



老藥新用 - 肝癌的藥物預防

劉凡瑀 藥師 撰稿

前言

肝癌是全球第三常見的癌症死因，台灣每年每十萬人中約有 30 人因肝癌而死亡，目前肝癌的發生率仍持續上升，罹患肝癌患者中有超過 90% 以上有慢性 B 型肝炎，其他風險因子包括脂肪肝、肝硬化、肝纖維化或家族中有人罹患肝癌者等。肝癌在早期沒有任何症狀，甚至腫瘤長到 5-6 公分病人仍無感覺，有些病人只會覺得上腹部疼痛、食慾減少、體重減輕、容易疲累或摸到上腹部有腫塊，在察覺硬塊和上述不舒服症狀時，到醫院檢查才發現已經罹患肝癌，因肝癌不易被發現，有症狀出現時通常已經是肝癌晚期，無法及早診斷及治療是導致肝癌死亡率高的主因，且肝癌復發的機率高，即使切除肝腫瘤後五年內復發機率仍高達 70%，因此肝癌預防十分重要。

預防肝癌分為三級，初級預防重點是病因預防，透過改變生活方式、疫苗接種、避免暴露於 B 型肝炎高風險環境等；二級預防則是在早期階段發現肝癌並及時治療防止其惡化；三級預防目標在於降低肝癌細胞的擴散或轉移。而 B 型肝炎是引發肝癌最常見的風險之一，雖然目前有抗病毒藥物可以有效抑制 B 型肝炎病毒的複製活化，但仍不足以完全預防肝癌的發生，若可搭配藥物預防 (Chemoprevention) 將增加預防癌症的效果，本篇文章將針對肝癌的藥物預防進行相關研究探討^[1-3]。

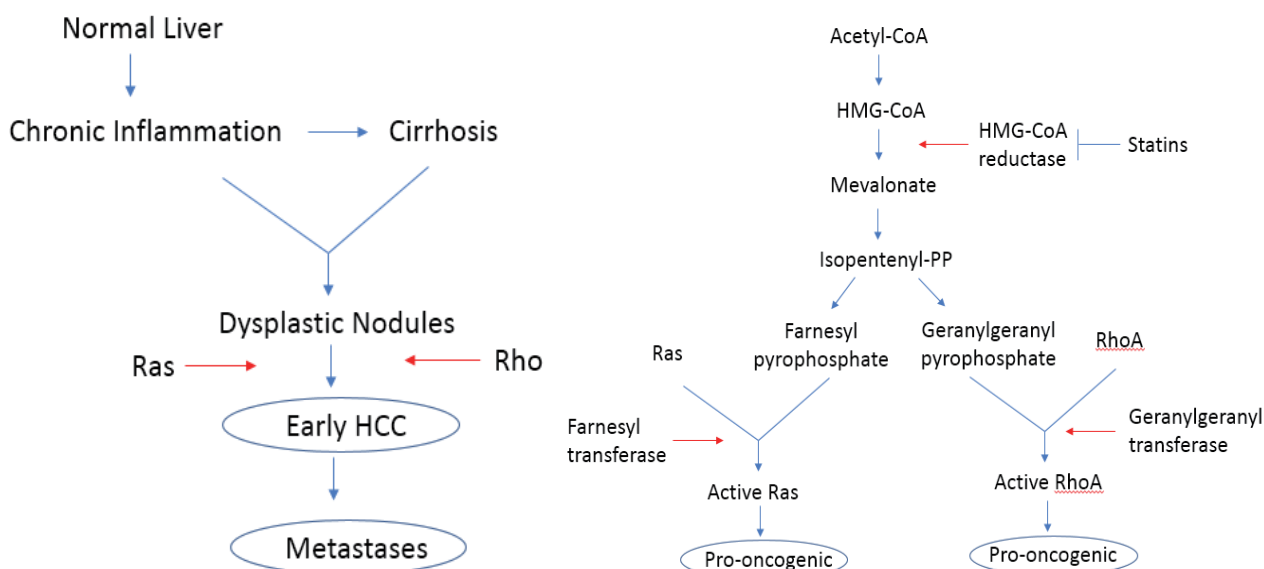
肝癌的藥物預防

應用於肝癌的藥物預防包含史塔汀類 (Statin) 藥物、Metformin、Aspirin，下文將針對各類藥物的相關研究逐一介紹：

1. Statin 類藥物：

用於治療高血脂的 Statin 類藥物可透過抑制在肝臟中製造膽固醇的 HMG-CoA 還原酶，減少肝臟合成膽固醇，而近年許多研究顯示，Statin 類藥物與降低肝癌風險具相關性，有研究推論 Statin 類藥物的肝癌抑制可能與使用 Statin 類藥物後減少 Mevalonate 生成有關，進而減少 Geranylgeranyl pyrophosphate 及 Farnesyl pyrophosphate 與 Ras 和 Rho 致癌蛋白的交互作用，因而產生癌細胞生長的抑制作用（詳見圖一）。除此之外，Statin 可藉由調控 Rho 致癌蛋白、VEGF、HMG-CoA reductase 等多重作用減少血管新生及發炎反應。Statin 類藥物降低肝癌風險的確切機轉仍有待更多研究證實^[4]。



圖一、Statin 類藥物預防肝癌的推測機轉^[4]

一篇統合性分析收錄 12 篇相關研究，共收案 5,640,313 位病人，綜觀結果顯示使用 Statin 可顯著減少罹患肝癌的風險 (RR=0.58, 95% CI, 0.51-0.67, P=0.0006)。而在次級分析中，隨機對照試驗研究顯示使用 Statin 與肝癌風險無關 (RR=0.57, 95% CI, 0.50-0.64)，但在觀察性研究指出 Statin 可顯著下降肝癌風險 (RR=1.06, 95% CI, 0.66-1.71, P=0.003)。另外分析中亦指出不論是亞洲人或西方人，每日使用親脂性或親水性 Statin 類藥物都有相同效果，若 Statin 類藥物使用累計劑量較多者其風險下降程度則更加明顯，因此 Statin 類藥物可作為肝癌的藥物預防選擇之一^[5]。

另有一篇針對非酒精性脂肪肝病患服用 Statin 類藥物預防肝癌的回顧性研究中，分析 2002-2006 年平均年齡為 69 歲的 102 位受試者，控制性別、年齡因素，結果發現在預防肝癌上使用 Statin 類藥物具有保護作用 (OR=0.20, 95% CI, 0.07-0.60, P=0.004)，而高血壓則會顯著增加肝癌風險 (OR=5.80, 95% CI, 2.01-16.75, P=0.001)。但此篇研究結論認為還需更多大型研究以確定是否所有的非酒精性脂肪肝病患者都應接受 Statin 類藥物的預防治療^[6]。

而在 2013 年國立臺灣大學發表「慢性肝炎感染患者使用降血脂史塔汀類藥物和肝癌之風險評估」的文中以健保資料庫為研究基礎，控制性別、年齡、糖尿病史、肝硬化程度及居住區域等因素分析 1997 年至 2008 年的 B 型肝炎感染患者，發現服用 Statin 類藥物 1-3 個月的 B 型肝炎感染患者相對於未使用 Statin 類藥物的 B 型肝炎感染患者，罹患肝癌的危險比由 1 降到 0.66 (95% CI, 0.44-0.99)；若服用 Statin 類藥物超過 1 年，罹患肝癌危險比可降至 0.34 (95% CI, 0.18-0.67)，顯示 B 型肝炎感染患者使用 Statin 類藥物可能產生與療程長短呈現正相關的肝癌預防效果，可與抗病毒藥物併用降低肝癌風險，但相關的作用機轉仍有待進一步研究^[7]。



2. Metformin :

臨床上常用於糖尿病、多囊卵巢症候群治療的藥物 Metformin 亦被發現可降低肝癌風險。2009 年美國糖尿病學會 (ADA) 與美國癌症協會 (ACS) 就曾召開會議並發表共識，糖尿病用藥對癌症的影響方面尚無定論，特定藥物對癌症的影響關聯可能因為第二型糖尿病與癌症的其他共同危險因素，如：體重、高胰島素血症以及第二型糖尿病複雜的漸進性高血糖及藥物治療所混淆，風險證據有限，不過部份研究顯示 Metformin 的使用有較低罹癌風險 [8]。在流行病學的研究中進一步以體外研究證實 Metformin 抑制肝癌的機轉主要是使肝癌細胞停滯在細胞週期的第 0/1 間期 (G0/G1 phase) 以抑制肝癌細胞的成長 [9]。亦有研究推測 Metformin 可能是經由間接影響或直接影響來抑制腫瘤，間接影響包括：(1) Metformin 可以改善組織胰島素抗性，減少血液裡的胰島素濃度，改善高胰島素血症。(2) Metformin 可以減少肝臟的葡萄糖新生，增加肌肉組織吸收葡萄糖，因此可以改善高血糖現象。(3) Metformin 可以減輕體重，因此可以減少脂肪組織分泌發炎物質^[10-11]。而直接影響癌細胞的機轉則是 Metformin 抑制粒線體功能增加 AMP(Adenosine monophosphate)，使 AMPK(AMP-activated protein kinase) 活性增加，而 AMPK 增加會抑制 mTOR(Mammalian target of rapamycin) 的活性，抑制腫瘤細胞增生，增加腫瘤細胞的凋亡^[10,12-13]。

一篇統合性分析收錄 5 篇相關研究，包括 2 項病例對照研究和 3 項前瞻性世代研究，共收案 105,495 名第二型糖尿病患者，分析結果顯示 Metformin 可以使第二型糖尿病患者的肝癌風險降低 62% (OR= 0.38, 95% CI · 0.24-0.59 · P < 0.001)，證明使用 Metformin 和第二型糖尿病患者的肝癌風險降低有關^[14]。

而在 2013 年台中榮民總醫院與中興大學合作進行相關研究，以健保資料庫為研究基礎，控制性別、年齡等因素分析 97430 位肝癌患者及 19860 位對照組 12 年間糖尿病發生情形及降血糖藥物使用狀況，發現每使用 1 年 Metformin 可以有效減少 7% 的肝癌發生 (Adjusted OR=0.93, 95% CI · 0.91-0.94, p<0.0001)，顯示使用 Metformin 時間越久抑制肝癌的效果越好^[8]。

3. Aspirin :

Aspirin 的成分學名為乙醯水楊酸 (acetylsalicylic acid)，已是百年老藥，而且用途廣泛，最初是用在消炎止痛與退燒，但因有胃腸道副作用，嚴重時甚至引發消化性潰瘍、胃腸道出血，且可能會引起致命雷氏症候群 (Reye's Syndrome) 而不宜用於 18 歲以下兒童及青少年，所以 Aspirin 目前已經較少用於止痛消炎與退燒，而逐漸被更安全有效的非類固醇消炎止痛藥 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) 取代，然而 Aspirin 並沒有被淘汰，因其具有抗血小板功能，目前臨床上常用於預防心肌梗塞、血栓性栓塞症、短暫性缺血性發作等用途，而最近這個老藥亦被發現用於慢性 B 型肝炎患者可以有效降低肝癌的發生風險。



台北榮民總醫院大數據中心於 2019 年 1 月發表研究，利用健保資料庫分析 1997 至 2012 年間，全台 204507 名慢性 B 型肝炎患者中，排除其他病毒性肝炎、酒精性肝炎等患者，將其中共 10615 名慢性 B 型肝炎患者分成兩組，一組為有心血管疾病的患者，共 2123 人持續服用低劑量 ($\leq 325\text{mg}$) Aspirin 至少 3 個月，和另一組 8492 人未服用者進行比較，平均追蹤時間為五年，進一步分析結果發現服用 Aspirin 組的肝癌發生率為 5.20% (95% CI, 4.11%-6.29%, $P<0.001$)，未服用組則為 7.87% (95% CI, 7.15%-8.60%, $P<0.001$)，服用 Aspirin 可以降低 29% 罹患肝癌的風險 ($\text{HR}=0.71$, 95% CI, 0.58-0.86, $P<0.001$)，安全性的部分，Aspirin 治療組消化性潰瘍出血的發生率沒有顯著高於未治療組的發生率^[3]。

2018 年美國一篇收案 133371 人的前瞻性世代研究，收集自 2017 年 11 月 1 日至 2018 年 3 月 7 日的數據，發現每週規律服用 325mg Aspirin 至少兩次可顯著降低 49% 罹患肝癌的風險 (Adjusted $\text{HR}=0.51$, 95%CI, 0.34-0.77)，研究發現不論有無肝硬化的男性或女性，長期且規律服用 Aspirin 與降低肝癌風險具有劑量相關性，尤其在服用五年以上後更明顯，而相比之下，其他 NSAIDs 並沒有產生與 Aspirin 相似的作用，研究推測可能因 Aspirin 及其他 NSAIDs 作用於環氧化酶的作用不同有關，Aspirin 環氧化酶的抑制作用為不可逆，而其他 NSAIDs 環氧化酶的抑制作用為可逆故僅在給藥間隔的一部分時間內產生短暫作用，因此對抗肝癌的效果大大的降低。另外，除了 Aspirin，其他 NSAIDs 會破壞腸道屏障，增加促發炎細胞激素傳遞至肝臟，進而導致肝臟發炎，無法產生肝癌的預防作用。Aspirin 亦可抑制血栓素及鞘氨醇 1- 磷酸鹽 (Sphingosine 1-phosphate, S1P) 的作用，S1P 是一種小分子磷脂質類生長因子，主要由發炎反應過程中活化的血小板所分泌，可調控許多重要的細胞生理功能，如促使細胞增生、分化與移行。而許多癌細胞在生長的過程中，也會釋放出 S1P 調控腫瘤的生成，並促使血管新生，藉由藥物抑制鞘氨醇激酶 (Sphingosine kinase) 可達到肝癌的預防作用及增加肝癌化學治療的反應^[15]。

慢性 B 型肝炎患者持續服用 Aspirin 可以降低肝癌風險，並且有抑制慢性發炎的效果，減少肝癌細胞發炎反應，不過用於預防肝癌的使用劑量還有待研究，Aspirin 除了對於肝癌有預防效果，亦有更多文獻證實 Aspirin 用於其他癌症的預防作用，2015 年的 *Annals of Oncology* 期刊中提及，服用 Aspirin 能降低肺癌、食道癌、胃癌、乳癌的發生率和死亡率，其中對於預防大腸直腸癌的高風險族群 (如：家族性大腸直腸癌病史、家族性腺瘤性息肉症) 更具意義，但在 Aspirin 使用上仍需審慎評估病人出血風險 (尤其是消化道及腦部出血)^[16]。

結論

面對日益升高的肝癌盛行率，肝癌的預防及治療是現代醫學重要的議題之一，越來越多研究證實可藉由適當藥物預防以降低高風險族群的罹癌機率，更多藥物預防的相關資訊有賴未來更多研究佐證，以加強維護民眾健康，降低癌症發生率、死亡率及相關醫療成本。



參考資料

1. Surveillance group, Diagnosis group, Staging group, et al. Management consensus guideline for hepatocellular carcinoma: 2016 updated by the Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan. Journal of the Formosan Medical Association. 2017;1-23.
2. Naoto Fujiwara, Scott L. Friedman, Nicolas Goosens, et al. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. Journal of Hepatology. 2018;(68):526-549.
3. Teng-Yu Lee, Yao-Chun Hsu, Hsiao-Ching Tseng. Association of Daily Aspirin Therapy With Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B. JAMA Intern Med. 2019;179(5):633-640.
4. Pejman G. Mansourian, Masato Yoneda, M. Krishna Rao, et al. Effects of Statins on the Risk of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology & Hepatology Volume 10, Issue 7 July 2014.
5. Meng Shi, Huiling Zheng, Biao Nie, et al. Statin use and risk of liver cancer: an update meta-analysis. BMJ Open 2014;4:e005399. doi:10.1136/bmjopen-2014-005399.
6. Margarita N. German, Megan K. Lutz, Perry J. Pickhardt, et al. Statin Use is Protective Against Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Case-control Study. J Clin Gastroenterol. 2019;00:000-000.
7. 詹毓哲。慢性肝炎感染患者使用降血脂斯達汀類藥物和肝癌之風險評估。國立臺灣大學。2013.05.11: 摘要。
8. 林建良、許惠恒。二甲雙胍類降血糖藥物「Metformin」：過去、現在與未來。內科學誌 2013；24：477-486。
9. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. Gut 2013; 62: 606-15.
10. Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. BMC Med 2011; 9: 33.
11. Faulds MH, Dahlman-Wright K. Metabolic diseases and cancer risk. Curr Opin Oncol 2012; 24: 58-61.
12. Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. Ann N Y Acad Sci 2011; 1243: 54-68.
13. Bost F, Sahra IB, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Metformin and cancer therapy. Curr Opin Oncol 2012; 24:103-8.
14. Zhi-Jiang Zhang, Zhi-Jie Zheng, Rong Shi, et al. Metformin for Liver Cancer Prevention in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 July 2012;2347-2353
15. Tracey G. Simon, Yanan Ma, Jonas F. Ludvigsson, et al. Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. JAMA Oncology. 2018;4(12):1683-1690.
16. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. Ann Oncol. 2015;26:47-57.



全民健保藥品給付相關規定異動(108年10月)

修正後給付規定

公告主旨：自 108 年 10 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Everolimus (Afinitor)

Bendamustine (Innomustine)

Fentanyl citrate 口頰溶片或口頰錠

Rasagiline

高單位免疫球蛋白

Adalimumab (Humira)、Infliximab (Remicade)、Vedolizumab (Entyvio)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

一、 Everolimus 5mg 及 10mg (Afinitor 5mg 及 10mg)

1. 治療經 VEGF-targeted 療法無效後之晚期腎細胞癌患者。
2. 使用於胰臟神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：
 - (1)、無法切除或轉移的成人胰臟內分泌腫瘤，其分化程度為良好或中度，或 WHO 2010 年分類為 G1、G2 者。
 - (2)、進展性腫瘤，即過去 12 個月影像檢查為持續惡化者 (RECIST 定義為疾病惡化者)。
 - (3)、不可合併使用化學藥物或其他標靶藥物。
 - (4)、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，本品與 sunitinib 不得轉換使用。
3. 使用於無法切除、局部晚期或轉移之胃腸道或肺部來源之非功能性神經內分泌腫瘤成人病患，需同時符合下列條件：
 - (1)、腫瘤分化程度為良好者。
 - (2)、為進展性腫瘤，即過去 12 個月影像檢查為持續惡化者 (RECIST 定義為疾病惡化者)。
 - (3)、不可合併使用化學藥物或其他標靶藥物。
4. 與 exemestane 併用，作為已無適當之化學治療可供選擇，而先前已使用過非類固醇類之芳香環酶抑制劑治療無效，而未曾使用 exemestane 之轉移性乳癌，屬於荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且尚未出現其他器官症狀之病人的第一線治療。
5. 除晚期腎細胞癌之外，其他疾病需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限。初次申請時需檢送病理報告及影像報告，之後每 3 個月申請一次，再次申請時需檢附影像資料及前次治療結果評估資料證實無惡化，才可繼續使用。



6. 限每日最大劑量為 10mg。

二、 Bendamustine (Innomustine)

1. 以本品作為第一線治療，限用於 Binet C 級之慢性淋巴性白血病病人 (CLL) 或 Binet B 級併有免疫性症候 (如自體免疫性溶血、免疫性血小板低下紫癜症等) 相關疾病之 CLL 病人。
2. 用於 B- 細胞慢性淋巴性白血病 (CLL) 病患 Binet B 及 C 之第二線治療，在經歷至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 治療方法無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化進展的病人。
3. 曾接受至少一種化療之和緩性非何杰金氏淋巴瘤，六個月內曾以 rituximab 治療失敗之單一治療。
4. 合併 rituximab 適用於先前未曾接受治療的 CD20 陽性、第 III/IV 期和緩性非何杰金氏淋巴瘤。
5. 合併 rituximab 用於先前未曾接受治療且不適合自體幹細胞移植的第 III/IV 期被套細胞淋巴瘤。
6. 不得與 fludarabine 合併使用。
7. 須經事前審查核准後使用，每次申請最多六個 (月) 療程。

三、 CDK4/6 抑制劑 (如 ribociclib)

1. 限用於與芳香環轉化酶抑制劑併用，做為停經後乳癌婦女發生遠端轉移後之第 1 線內分泌治療，須完全符合以下條件：
 - (1)、荷爾蒙接受體為強陽性：ER 或 PR >30%。
 - (2)、HER-2 檢測為陰性。
 - (3)、經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis)。
2. 經事前審查核准後使用，核准後每 24 週須檢附療效評估資料再次申請，若疾病惡化即不得再次申請，每位病人至多給付 24 個月為限。
3. 若為 ribociclib 每日最多處方 3 粒。

神經系統藥物 Drugs acting on the nervous system

一、 Fentanyl citrate 口頰溶片或口頰錠

1. 限用於突發性疼痛 (breakthrough pain)，並已接受過口服 morphine 至少 60mg/day、oxycodone 至少 30mg/day、hydromorphone 至少 8mg/day、或 fentanyl 貼片劑至少 25/mcg/hr 或其他等止痛劑量之類鴉片藥物達一星期 (含) 以上之 18 歲 (含) 以上癌症患者。
2. 不得用於急性或術後疼痛之處置。



二、 帕金森氏症治療藥品：

1. ~3. 略

4. Rasagiline：

(1)、可單獨使用，每日最高劑量為 1 mg。

(2)、與 levodopa 或是其他抗帕金森藥物併用，rasagiline 每日最高劑量為 0.5 mg。

5. ~6. 略

免疫製劑 Immunologic agents

一、 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)、~ (4)(略)

(5)、川崎病合乎美國疾病管制中心所訂之診斷標準

I. 限由區域醫院(含)以上教學醫院或具有小兒心臟醫師證書之小兒科醫師，並有
小兒心臟超音波儀器之醫院實施。

II. 需填寫「全民健康保險使用 Intravenous Immune Globulin (IVIG) 治療川崎病」
申請表(詳附表六)併當月份醫療費用申報。

二、 Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab (如 Entyvio)
：用於克隆氏症治療部分

1. ~ 3(略)

4. 療效評估與繼續使用：

(1)、初次申請：adalimumab 以 6 週(使用 4 劑為限)；infliximab 以 6 週(使用 3 劑為限)；
vedolizumab 以 6 週(使用 3 劑為限)，治療第三劑後，達到有效緩解之誘導或
部份有效緩解之誘導，方得申請繼續使用。誘導緩解失敗者，得提出申請轉換
他類生物製劑，然同一療程不得合併使用。(略)

(2)、繼續使用者：adalimumab 需每 24 週(使用 12 劑)；infliximab 需每 16 週(使
用 2 劑) 或 每 24 週(使用 3 劑)；vedolizumab 需每 16 週(使用 2 劑) 或 每
24 週(使用 3 劑) 評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之
CDAI 分數者，方得提出申請續用。

每次申請 adalimumab 以 24 週(使用 12 劑)；infliximab 以 16 週(使用 2 劑)
或 24 週(使用 3 劑)；vedolizumab 以 16 週(使用 2 劑) 或 24 週(使用 3 劑)
為限。

(3)、總療程：adalimumab 治療 54 週使用 28 劑；infliximab 治療 46 週使用 8 劑(療
效持續至 54 週)；vedolizumab 治療 46 週使用 8 劑(療效持續至 54 週)。總
療程結束後，必須至少再間隔超過 3 個月後，因病情復發或以其他治療難以控



制達上述 3. 之 (1)(2)(3) 之標準 (惟其中經 5-aminosalicylic acid 藥物、類固醇、及 / 或免疫抑制劑充分治療，連續超過 3 個月) 才能再次提出申請使用

三、 Adalimumab (如 Humira)、infliximab (如 Remicade)、vedolizumab (如 Entyvio)

: 兒童治療部分

1. 限具消化系專科證書之內科、兒科專科醫師處方使用。

2. 須經事前審查核准後使用。

3. (略)

4. 療效評估與繼續使用：

(1)、(略)

(2)、繼續使用者：adalimumab 需每 24 週 (使用 12 劑)；infliximab 需每 16 週 (使用 2 劑) 或每 24 週 (使用 3 劑) 評估一次。評估仍維持前一次療程有效或部份有效緩解時之 PCDAI 分數者，方得提出申請續用。每次申請 adalimumab 以 16 週 (使用 8 劑)；infliximab 以每 16 週 (使用 2 劑) 或每 24 週 (使用 3 劑) 為限。

(3)、總療程：adalimumab 治療 54 週使用 28 劑；infliximab 治療 46 週使用 8 劑 (療效持續至 54 週)。必須至少再間隔超過 3 個月 後，因病情復發或以其他治療難以控制達上述 3. 之 (1)(2)(3) 之標準才能再次提出申請使用。



全民健保藥品給付相關規定異動(108年11月)

修正後給付規定

公告主旨：自 108 年 11 月 01 日起，健保給付修正規定

公告內容：Gefitinib (Iressa)

Erlotinib (Tarceva)

Afatinib (Giotrif)

抗腫瘤藥物 Antineoplastics drugs

四、 Gefitinib (Iressa)

7. 限單獨使用於：

- (5)、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，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測 (LDT) 檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。

(6)、(略)

8. (略)

五、 Erlotinib (Tarceva)

8. 限單獨使用於：

- (1)、適用於具有 EGFR-TK 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，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測 (LDT) 檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。

(2)、-(4)(略)

9. (略)

六、 Afatinib (Giotrif)

4. 限單獨使用於：

- (4)、荷爾蒙接受體為強陽性：ER 或 PR >30%。具有 EGFR-TK 基因突變之局部晚期或轉移性 (即第Ⅲ B、Ⅲ C 期或第Ⅳ期) 之肺腺癌病患之第一線治療，需檢附依全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準伴隨式診斷編號 30101B 或 30102B 規定之認證實驗室以體外診斷醫療器材檢測 (IVD) 或實驗室自行研發檢測 (LDT) 檢驗之 EGFR 基因檢測結果報告。

(5)、(略)

5. (略)

