台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 05. No. 03

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：臨床藥學組
電 話：（04）36060666-4029 傳 真：（04）25362258
◆ 2014 年06 月號 【雙月刊】◆

目 錄

醫藥專欄：新藥介紹 - Ranibizumab(Lucentis).....p.02
醫藥專欄：口服抗凝血藥物與抗血小板藥物在預防繼發性深層靜脈栓塞的效果與安全性：系統性回顧與統合分析 .p.05
藥品異動資訊.....p.12
全民健保藥品給付相關規定異動 p.13

家庭藥師
Family Pharmacist

醫藥專欄

新藥介紹 - Ranibizumab(Lucentis)

張瑜伽 藥師 撰稿

一、 前言

視覺障礙是老年人最主要的健康問題之一，視覺障礙甚至增加了跌倒及髖部骨折的比率。其中年齡相關性黃斑部退化 (Age-related macular degeneration , AMD)，是由於黃斑部的退化，使得視力退化進而影響到日常生活，也是工業國家中導致成人失明及嚴重視力損傷的主要原因。

年齡相關性黃斑部病變在臨床上又區分乾性 (萎縮) 及濕性 (新生血管或滲出)。乾性 AMD 在黃斑部上的細胞呈現緩慢性的萎縮，於視網膜色素上皮層 (Retinal pigment epithelium, PRE) 上產生 Drusen 的沉積物，造成視力退化。濕性 AMD 則是由於脈絡膜形成不正常的血管增生，當新生血管延伸至黃斑部時，會使視網膜感光細胞無法平整排列，此時患者便有影像扭曲、歪斜的情況發生。而這些增生血管容易破裂出血，嚴重時可能會流入玻璃體，造成玻璃體出血，最後造成視力喪失。而且乾性 AMD 的患者在三年內發展到濕性 AMD 的比率高達 13 至 18%。

Ranibizumab (Lucentis) 於 2006 年 6 月經 FDA 核准來治療 AMD，是一種抗人類血管內皮生長因子 A (VEGF-A) 的擬人化單株抗體片段，可以限制濕性 AMD 的發展，並能穩定視力甚至是逆轉視力的減退。

二、 作用機轉

Ranibizumab 是一種對抗人類血管內皮生長因子 A (VEGF-A) 的擬人化單株抗體片段。能夠以高度親和力與 VEGF-A 同分異構物 (例如 VEGF110、VEGF121、VEGF165) 結合。因為 VEGF-A 若與受體結合，會導致內皮細胞增生和血管新生作用，也會導致血管滲漏。因此 Ranibizumab 能夠預防 VEGF-A 與 VEGFR-1、VEGFR-2 結合來治療血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變、糖尿病性黃斑部水腫及視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫所導致的視力損害與惡化。

三、 用法及劑量

Ranibizumab 在不同適應症下有不同的治療劑量及療程。

(1) 治療濕性 AMD：建議劑量為一次在玻璃體內注射 0.3 或 0.5 毫克的 Ranibizumab。開始為每個月注射 1 次，連續 3 個月。若視力經檢查確定是因 AMD 減退且超過 5 個字母，需再追加施打，兩次劑量時間間隔不應短於 1 個月。健保每眼每年給付以 3 支為限，使用限為兩年。

(2) 治療糖尿病引起黃斑部水腫 (Diabetic macular edema, DME) 所導致的視力損害：建議劑量為玻璃體內注射 0.5 毫克，每月治療一次直至達到最佳視力。當視力有因 DME 而減弱時，應重新開始每月一次的治療。兩劑之間間隔不應短於 1 個月。健保給付為第一年每眼以 5 支為限，第二年以 3 支為限。

(3) 治療續發性黃斑部水腫 (Retinal vein occlusion, RVO) 所導致的視力傷害：建議劑量為每月一次 0.3 或 0.5 毫克。

接受 Ranibizumab 治療後每月皆需要進行一次視力檢查追蹤，若治療期間連續施打三個月並未改善視力，則建議停止治療。另外若有合併雷射光凝療法治療的患者，若在同一天進行 Ranibizumab 的治療，應須於雷射光凝療法完成後至少 30 分鐘後再施打 Ranibizumab。

在肝功能不全與腎功能不全患者，使用尚無需調整劑量。

四、 Ranibizumab 安全性

與注射程序相關的嚴重不良反應，包括眼內炎、裂孔性視網膜剝離、視網膜裂孔，以及醫源外傷性白內障。此外患者必須在注射後監測一星期，以便發生感染時及早進行治療。而對治療前眼內發炎、有或疑似眼睛或眼睛周圍感染者，在使用 Ranibizumab 玻璃體內注射是屬於禁忌症。

其他眼睛方面不良反應，較常見為結膜出血 (47~74%)、眼睛疼痛 (17~35%)、眼內壓升高、白內障、玻璃體玻剝離...等。嚴重有虹膜睫狀體炎 (52.9~73.6%)、視網膜動脈血栓形成 (2%)、青光眼 (2%)、眼內炎 (1.9%)。

非眼部不良反應有動脈血管栓塞 (0.8%~10.8%)、心房顫動 (1~5%)、頭痛關節痛等。由於玻璃體內注射 VEGF(血管內皮生長因子) 抑制劑，可能具有動脈栓塞的危險，故在具有已知中風危險因子的病人，醫師對於這些病人應審慎評估是否適合使用 Ranibizumab。

五、 其他抗血管生成藥物

(1) Bevacizumab (Avastin，癌思停)，結構與 Ranibizumab 相似，Ranibizumab 是改變 Bevacizumab 抗體片段的部份胺基酸而來。核准用於治療大腸直腸癌的單株抗體，用來治療 AMD 屬於 Off-label use。在 CATT 研究中，比較 Bevacizumab 1.25 mg 及 Ranibizumab 0.5 mg 治療一年，兩者療效無顯著差異，但整體副作用 Bevacizumab 發生機率較高 (39.3%, Ranibizumab 31.7%)。但價格上使用 Bevacizumab 較便宜。

(2) Pegaptanib 為第一個被美國 FDA 核可用於 AMD 的藥品，但因其他 Anti-VEGF 藥品比 Pegaptanib 效用更佳，且副作用更低，故現在 Pegaptanib 已經少用在 AMD。

(3)Aflibercept (Eylea，采視明)，為一種可溶性誘餌接受體，會與 VEGF-A 及 PlGF(胎盤生長因子) 結合，以抑制 VEGF 受體的結合與活化。而在兩個大型隨機試驗中，Aflibercept 與 Ranibizumab 療效相當。目前無健保給付，需自費使用。

六、 結論

Ranibizumab 在 2006 年由 FDA 核准上市，能夠有效治療血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變、糖尿病性黃斑部水腫及視網膜靜脈阻塞續發黃斑部水腫所導致的視力損害與惡化，使得在治療上又多了一種選擇。台灣健保也在 102 年開放給付，實為病患的一大福音。

表一：衛生署核可治療年齡相關性黃斑部退化 (AMD) VEGF 抑制劑藥品比較

藥品	Ranibizumab (Lucentis 樂舒睛)	Aflibercept (Eylea 采視明)
含量 / 包裝	2.3 mg/vial (10mg/mL)	11.12 mg/vial (40 mg/mL)
衛生署許可適應症	(1) 治療血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變。 (2) 糖尿病性黃斑部水腫。 (3) 視網膜靜脈阻塞或續發黃斑部水腫所導致的視力損害。	適用於治療非息肉狀脈絡膜血管病變 (PCV) 的血管新生性 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變。
健保價	33,467 元	自費 (尚無健保給付)
健保給付規定	(1)50 歲以上血管新生型 (濕性) 年齡相關性黃斑部退化病變患者 (AMD)：每眼每年給付支數以 3 支為限，使用期限為 2 年。 (2) 糖尿病引起黃斑部水腫 (DME) 導致視力損害之患者： 第一年每眼給付支數以 5 支為限，第二年給付支數以 3 支為限。	尚無健保給付規定
建議用量	眼部玻璃體內注射，每次注射 0.3 mg 或 0.5 mg。	眼部玻璃體內注射，每次注射 2 mg。
療程	開始為每個月注射 1 次，連續 3 個月。接下來的維持其英美個月監測病患的視力。若視力查確定是因 AMD 減退且超過 5 個字母，則在追加施打。兩次劑量的時間間隔不應短於 1 個月。	前三個月連續每個月注射 1 次，之後每 2 個月注射 1 次，兩次注射之間不需要進行監測。 治療 12 個月後，根據視力及解剖學結果，可將治療間隔拉長，建議注射方式為 4 ~ 12 週 1 次。
禁忌症	(1) 對 Lucentis 主成份或任何賦形劑過敏者。 (2) 有或疑似眼睛或眼睛周圍感染者。 (3) 有眼內發炎者。	(1) 眼部或眼周圍感染的病患。 (2) 活躍性眼內發炎的病患。 (3) 已知對於 Aflibercept 或任何 Eylea 賦型劑過敏的病患。

Reference

1. Jorge G Arroyo, MD, MPH. Age-related macular degeneration: Clinical presentation, etiology, and diagnosis. UpToDate (accessed on 20130408)
2. Jorge G Arroyo, MD, MPH. Age-related macular degeneration: Treatment and prevention. UpToDate (accessed on 20130408)
3. Micormedex (accessed on 20130408)
4. Ranibizumab(Lucentis) 藥品仿單
5. Aflibercept (Eylea) 藥品仿單
6. 謝永宏、劉孟基、陳俊源、廖俊正 探討黃斑部病變及其治療趨勢 藥學雜誌 No.100 138-145

醫藥專欄

口服抗凝血藥物與抗血小板藥物在預防繼發性深層靜脈栓塞的效果與安全性：系統性回顧與統合分析

閻巧蓉 藥師 撰稿 吳秉峰 藥師 審閱

●深層靜脈栓塞簡介及藥物介紹

深層靜脈栓塞 (Venous thromboembolism ,VTE) 是常見的心血管疾病，對於 VTE 我們可用抗凝血藥物加以預防及治療。美國胸腔醫學會建議，病患於發生急性深層靜脈栓塞後的三個月內應持續服用抗凝血藥物，近期一份的回顧性文章比較第十因子直接抑制劑 (Rivaroxaban,Apixaban) 和第二凝血因子直接抑制劑 (Dabigatran) 以及維它命 K 拮抗劑 (VKA) 在急性 VTE 的效果與安全性，三者在效果上並無明顯差異，但 Rivaroxaban 在出血的副作用上發生率較低 [2,4]。

以下表格我們先整理深層靜脈栓塞的藥物 [3,5,6]，表一、表二簡介一下較為熟知的 Wafarin 和 Heparin，表三、表四則介紹新型抗凝血藥物 Dabigatran、Rivaroxaban、Apixaban，其中 Dabigatran 需留意有部分病人不建議使用，Rivaroxaban、Apixaban 遇腎功能不全的病患要調整劑量，最後表五則總結新藥的交互作用：

表一

維它命 K 拮抗劑 (VKA)-Wafarin	
機轉	抑制 Vit-K epoxide reductase 和 Vit-K 1 reductase 來阻止凝血因子Ⅱ、Ⅶ、IX X
劑量	1. 成人起始劑量 5-10mg/day，維持劑量依 INR 調整，通常 2-10mg/day 2. 劑量調整（INR：5-7 天監測一次，目標：2.0-3.0） ➢ INR<2 增加每週劑量 5-20% ➢ 3<INR<3.5 降低每週劑量 5-15% ➢ 3.6<INR<4.0 暫停一次劑量，接著降低每週劑量 10-15% ➢ INR>4 暫停二次劑量，接著降低每週劑量 20%
藥物動力學	● 吸收：在胃腸道吸收快速且完全 ● 分佈 :98% 的高蛋白結合率 ● 代謝：S form: 主要代謝由 CYP2C9 負責；R form: 主要代謝由 CYP1A2 負責 ● 排除：有 50%經由肝代謝的產物會被尿液排除， S form 的排除速率是 R form 的兩倍
副作用	膽固醇栓塞症、組織壞死、出血、肝炎、過敏、眼球內出血。

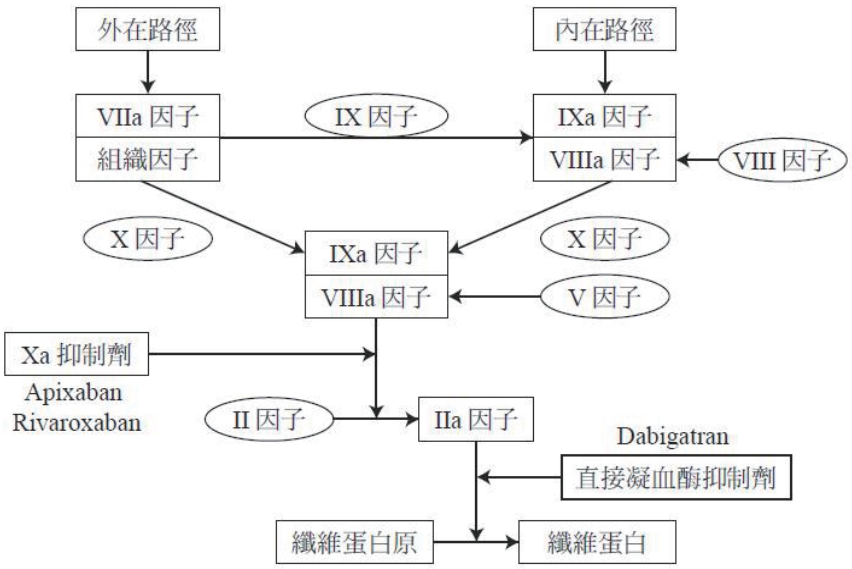
交互作用	● 導致 INR 上升：Mg,Al,Chloral hydrate,Ifosfamide,Loop diuretics,Naliduxic acid,Phenylbutazone,Valproic acid,Hepatic enzyme inhibitor,Erythromycin,Thyroid hormone,Mineral oil,NSAID,Penicillins,Salicylates,Androgen, b-blockers,Clofibrate,Cyclophosphamides,Gemfibrozil,INH. ● 導致 INR 下降：Cholestyramine,Sucralfate,Hepatic enzyme inducer,Spironolactone, Thiazide diuretic,Azathioprine,Vit.K,Ascorbic acid,Corticosteroids,Estrogen,Ethanol,Trazodone,Griseofulvin.

表二

	Heparin	Low molecular weight heparin
機轉	可同時抑制 Factor X a 和Ⅱ a	較傾向於抑制 Factor X a
劑量	1. DVT: 5000U(70-80 U/Kg) bolus and 18-20 U/Kg/h infusion(Manx:1000U/h) 2. 需監測數值： ➢ aPTT: 1.5 to 2 times normal. ➢ Anti-factor Xa heparin activity assay (therapeutic range is 0.3 to 0.7 units/mL) ➢ Platelet count	1. Enoxaparin: ➢ 治療 DVT:1mg/kg SC Q12h 或 1.5mg/kg Q24h 2. Dalteparin ➢ 治療 DVT:100U/kg SC Q12h 或 200U/kg SC Q24h 3. Nadroparin ➢ 450 ICU/kg/day SC
副作用	出血、Heaprin 引起之血小板低下、骨質疏鬆	較傳統 Heaprin 少
生體可用率	30%-70%	99%

表三

Arginine 衍伸物 -Dabigatran	
機轉	直接作用在 Thrombin 上，抑制 Fibrinogen 轉化成 Fibrin



半衰期	12-17 小時
腎清除率	80%
達最高血中濃度的時間	1-2 小時
用藥注意事項	2011 ACCF/AHA/HR 於心房震顫治療指引中建議 : Dabigatran 不應用於 1. 病人裝有人工瓣膜 2. 病人有瓣膜疾病，且處於血液動力不穩的狀態 3. 重度腎功能不全 (Clcr<15 mL/min) 4. 凝血功能異常
腎功能不全劑量調整	1. Clcr>30 mL/min: 不須調整劑量 2. Clcr30-50 mL/min 同時併用 dronedarone 或口服 ketoconazol:75mg BID 3. Clcr15-30 mL/min 同時併用 P-gp 抑制劑 : 不建議 4. Clcr15-30 mL/min: 75mg BID
監測數值	aPTT(>2.5X)、ecarin clotting test(ECT)、Thrombin(TT)、CBC with differential、renal function

表四

Factor X a 直接抑制劑		
藥物	Rivaroxaban	Apixaban
機轉	直接抑制游離型或結合型的 Factor X a 以及抑制 Prothrombin 的活性 (見上圖)	
半衰期	9-13 hr	8-15 hr
腎清除率	66%	-25%
達最高血中濃度的時間	2-4 hr	3 hr
腎功能劑量調整	*DVT treatment Clcr ≧ 50 mL/min: 不須調整 Clcr30-49 mL/min:15mg BID 三周，接著 15 mg QD Clcr<15 mL/min: 不建議使用 *Nonvalvular atrial fibrillation Clcr>50 mL/min: 不須調整 Clcr 15-30 mL/min:15mg QD Clcr<30 mL/min: 不建議使用 *Postoperative thrombroprophylaxis Clcr>50 mL/min: 不須調整 Clcr 15-30 mL/min: 不須調整 Clcr<30 mL/min: 不建議使用	*Nonvalvular atrial fibrillation serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL and either age ≥ 80 years or body weight ≤ 60 kg: 2.5 mg BID CrCl <25 mL/minute: 不建議使用 *Postoperative thrombroprophylaxis CrCl <15 mL/minute: 不建議使用
肝功能劑量調整	中至重度肝功能不全 (Child-Pugh class B and C): 不建議使用	重度肝功能不全 (Child-Pugh class C): 不建議使用
監測數值	PT、CBC with differential、anti-FXa assay、renal function、hepatic function 【註】肝腎功能不全、體重過低或過高的病人應特別留意 PT 值，以適時調整	anti-FXa assay、renal function、hepatic functionPT)、 INR、aPTT

表五

新型口服抗凝血藥物交互作用		
	Rivaroxaban、Apixaban	Dabigatran
食物	可與食物併服或空腹	可與食物併服或空腹
CYP3A4 抑制劑	增加濃度 1. Ketoconazol、Itraconazol、Voriconazol、Posaconazol: 於全身性治療時，不建議併用 2. Clarithyromycin: 與臨床表現無關，不須調整	非經 CYP450 代謝
CYP3A4 誘發劑	減少濃度 1. Rifampicin:AUC 減少 50%，監測其減少的藥效 2. Phenytoin、Carbamazepine、Phenobarbital: 監測其減少的藥效	非經 CYP450 代謝
P-glycoprotein 抑制劑	Ritonavir: 增加藥物血漿濃度，增加出血危險，不建議併用	Ketoconazol、Verapamil、Amiodarone、Quinidine、Clarithyromycin: 無須調整劑量 但 Clcr<30 mL/min 避免並用
P-glycoprotein 誘發劑	Rifampicin:AUC 減少 50%，監測其減少的藥效	Rifampicin:AUC 減少 66% 和 Cmax 67%，應避免併用
中草藥	St. John Wort; 減少血漿濃度，不建議併用	St. John Wort; 減少血漿濃度，不建議併用
抗凝血藥物	NSAID、Aspirin、血小板凝集抑制劑、其他抗血栓藥物，應加強注意。	抗血小板劑、肝素、纖維溶解性療法與長期使用 NSAID，會增加出血的危險，應加強注意

● BMJ 系統性回顧與統合分析研究

隨著醫藥的進步，藥物已有相當多的選擇，藉由英國醫學期刊 BMJ 系統性回顧 (Systememetic review) 與統合分析 (Meta-analysis) 研究，我們進一步比較新型口服抗凝血藥物 (Rivaroxaban,Apixaban,Dabigatraan)、抗血小板藥物 (Acetylsalicylic acid(ASA)) 和傳統維它命 K 拮抗劑 (VKA) 在預防續發性深層靜脈栓塞的效果以及其副作用的發生率[1]。

研究方法

一、本篇研究的資料來源：

蒐集自 Medline(1950-2012)、Embase(1980-2012)、Cochrane Register of Controlled Trials 資料庫中的文章作系統性文章回顧。

二、本篇研究的文章篩選原則

病人需確診為深層靜脈栓塞或肺栓塞，且至少接受三個月以上的抗凝血治療。

病人隨機使用抗血小板藥物 (ASA)、新型口服抗凝血藥物 (Rivaroxaban,Apixaban ,Dabigatraan)、維它命 K 拮抗劑 (VKA)、安慰劑來預防續發性深層靜脈栓塞。

研究需至少有一個以上的主要結果 (Primary outcomes) 和次要結果 (Secondary outcomes)

從資料庫選取的文章必須符合 RCT，共有 12 篇文章。

三、結果衡量：

主要結果 (Primary outcomes) 衡量的依據 -

1. 病患再次發生深層靜脈栓塞 (Recurrent VET)。
2. 嚴重出血 (血色素 <20 g/L，輸注兩單位以上紅血球，出血現象擴及顱內、腹腔內，甚至死亡)。

次要結果 (Secondary outcomes) 衡量依據 -

1. 病患再次發生深層靜脈栓塞，且為致命性的。
2. 嚴重出血，直接導致病患死亡。

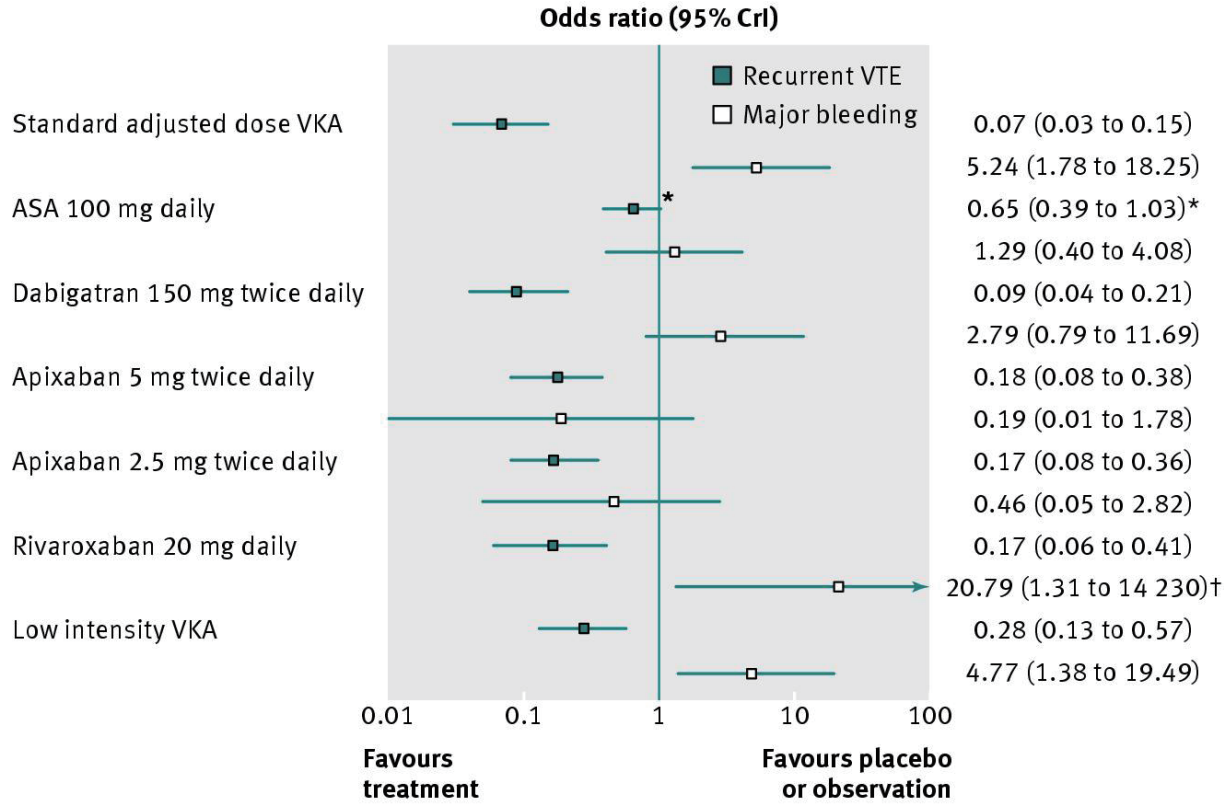
分析結果

我們比較 ASA 100mg QD、標準劑量 VKA(INR2.0-3.0)、低劑量 VKA(INR1.5-2.0)、Apixaban 2.5mg bid、Apixaban 5mg Bid、 Rivaroxaban 20mg QD、Dabigatran 150mg BID、Ximelagatran 24mg BID 的續發性深層靜脈栓塞的預防效果與出血副作用：

藥物	Risk of Recurrent VET (Odds ratio 95% CrI 註一)	Risk of Major Bleeding (Odds ratio 95% CrI)
標準劑量 VKA(INR2.0-3.0)	0.07(0.03-0.15)	5.24(1.78-18.25)
ASA 100mg QD	0.65(0.39-1.03)	1.29(0.04-4.08)
Dabigatran 150mg BID	0.09(0.04-0.21)	2.79(0.79-11.69)
Apixaban 5mg bid	0.18(0.08-0.38)	0.19(0.01-1.78)
Apixaban 2.5mg	0.17(0.08-0.36)	0.46(0.05-2.82)
Rivaroxaban 20mg QD	0.17(0.06-0.41)	20.79(1.31-14 230) 註二
低劑量 VKA(INR1.5-2.0)	0.28(0.13-0.57)	4.77(1.38-19.49)

註一 CI=Confidence interval 信賴區間。

註二只有一篇文獻是有關於 Rivaroxaban 在出血方面的研究，並且含有 zero cell，且其結果不確定 (598 為受試者中有 0 位使用安慰劑，4 位使用 Rivaroxaban) 。



續發性深層靜脈栓塞的預防效果：標準劑量的 Warfarin 有最佳的預防效果，相對而言，Acetylsalicylic acid 的預防效果最差。

發生嚴重出血的副作用：標準劑量及低劑量的 Warfarin、Rivaroxaban 有較易有嚴重出血的副作用，相對而言，Apixaban 發生的機率則較低。

發生致命性的深層靜脈栓塞或是致命性出血副作用：研究偏少，藥物在這兩者方面，並無明顯差異。

整體而言，雖然標準劑量的 Warfarin 和 Rivaroxaban 20mg QD 有不錯的預防續發性深層靜脈栓塞的效果，但其出血副作用相對而言也較高；Apixaban 和 Dabigatran 則是有預防效果但副作用不若前兩者明顯。

●結論

在選擇預防靜脈栓塞的抗凝血藥物時，除了考量藥物的效果外，還要注意副作用，其他因素包括病人本身其他的危險因子、患者喜好、生活品質等也需考慮。而相較於傳統的 Warfarin，新一代口服抗凝血藥起始作用快，不須監測凝血狀況，藥物交互作用少，但仍有許多缺點待改善，包括出血凝血之間的失衡，無解毒劑或對於大量出血時尚未有較佳的處理方法，此外，新一代抗凝血藥物對於腎功能受損病患須謹慎使用，都是目前面臨的問題。

●參考資料

1.Castellucci LA Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Clifford T,et al.Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. BMJ.2013 Aug 30;347:f5133.

2.Andrew D Blann, Gregory Y H Lip :Venous thromboembolism. BMJ.2006 January 28; 332(7535): 215–219

3. 張芳瑀 . 新一代口服抗凝血劑 . 台灣臨床藥學雜誌 2013;29 : 40-35

4.UpToDate:Overview of the cause of venous thromboembolism .Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis?source=search_result&search=5.+Overview+of+the+cause+of++venous+thromboembolism&selectedTitle=1%7E150

5. 詹季蓁 . 彰化基督教醫院藥訊 2011;19:8-5

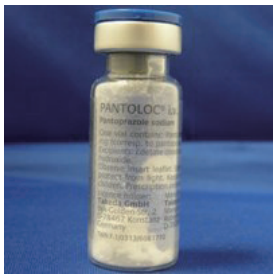
6.UpToDate::Apixaban drug information. Available from: http://www.uptodate.com.tcsw.tzuchi.com.tw:81/contents/apixaban-drug-information?source=search_result&search=apixaban&selectedTitle=1%7E55#F14479022

7.UpToDate:: Rivaroxaban drug information. Available from: http://www.uptodate.com.tcsw.tzuchi.com.tw:81/contents/rivaroxaban-drug-information?source=search_result&search=Rivaroxaban&selectedTitle=1%7E68#F6724174

藥品異動資訊

103 年 04 月 -103 年 05 月

新增品項

藥名	適應症	健保價	藥品外觀
Donepezil 10mg/tab (Rewise)	阿滋海默症	77	
Pantoprazole 40mg/ vial (Pantoloc)	合併二種適當之抗微生物製劑治療與幽門螺旋桿菌相關之消化性潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、中度及嚴重逆流性食道炎、Zollinger-Ellison Syndrome。	222	

停用品項

藥名	適應症	健保價
Aceclofenac 100mg/ tab(Tonec)	治療退化性關節炎、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎所引起之疼痛及發炎症狀。	6.2
Ibandronic acid 3mg/3ml/syringe (Bonviva)	用於治療停經後婦女之骨質疏鬆症。	3241
G-CSF 300ug/0.7ml/amp (Filgrastim)	1. 動員造血幹細胞至周邊血中 2. 促進造血幹細胞移植時嗜中性白血球數的增加 3. 癌症化學療法所引起之嗜中性白血球減少症 4. 骨髓發育不良症候群的嗜中性白血球缺乏症 5. 先天性、特異性嗜中性白血球缺乏症。	2209

全民健保藥品給付相關規定異動(103年04月)

修正後給付規定

第 3 節 代謝及營養劑 Metabolic & nutrient agents

Ketosteril tab (Amino Acid)：限

1. 限慢性腎衰竭病患行低蛋白飲食治療，連續三個月，每個月之血中肌酸酐均在 6 mg% 以上者，每日至多使用六顆。
2. 使用時應每兩個月檢查一次，肌酸酐如降至 5 mg % 以下時，或病人不遵守低蛋白飲食時，應即停藥。
3. 本品不得用於血液透析及換腎病患，並不得做為一般營養補充劑。
4. 使用本品時不得與同類品製劑 (例如 Amiyu..) 同時處方。

第 4 節 血液治療藥物 Hematological drugs

針 Desmopressin 4ug/ml/amp(Minirin)

一、略

二、略

三、類血友病治療藥品，VWF/FVIII 濃縮製劑、Desmopressin (DDAVP) 等：

1. 各分型類血友病治療規定：

(1) 第一型類血友病 (Type 1 von-Willebrand Disease)：

Ⅰ. 以 DDAVP 治療為原則，如患者 VWF: RCo < 10 IU/dL，則不建議使用 DDAVP。

Ⅱ. 輕度出血或小手術處置：使用 DDAVP，治療目標為 VWF:RCo 及 VIII:C 都上升到 30-50 IU/dL 以上，維持 1-5 天，若 DDAVP 治療無效或有禁忌症時可使用 VWF/FVIII 濃縮製劑。

Ⅲ. 嚴重出血治療或重大手術處置：使用 VWF/FVIII 濃縮製劑，治療目標為 VWF:RCo 及 VIII:C 起初濃度都上升到至少 100 IU/dL 以上，接下來劑量於 7-10 日內維持 VWF:RCo 及 VIII:C 最低濃度 (trough level) 都在 50IU/dL 以上。

IV. 如重複給予 DDAVP 使得藥物效果降低，或已知對 DDAVP 治療無效，應使用 VWF/FVIII 濃縮製劑。

(2) 第二型類血友病 (Type 2 von-Willebrand Disease)：

Ⅰ .Type 2A 及 2M VWD

i. 輕度出血治療或小手術處置：如病人對於 DDAVP 治療有效，應以 DDAVP 治療為原則。如使用 VWF/FVIII 濃縮製劑，治療目標為 VWF:RCo 及 VIII:C 都上升到 30-50 IU/dL 以上，維持 1-5 天。

ii. 嚴重出血治療或重大手術處置：依 Type 1 VWD 之 III 規定處置。

Ⅱ .Type 2B VWD

i.DDAVP 不適合使用於 Type 2B VWD。

ii. 輕度出血或小手術處置：使用 VWF/FVIII 濃縮製劑，治療目標為 VWF:RCo 及 VIII:C 都上升到 30-50 IU/dL 以上，維持 1-5 天。

iii. 嚴重出血治療或重大手術處置：依 Type 1 VWD 之 III 規定處置，並且應注意血小板濃度，必要時應給予血小板輸注。

Ⅲ .Type 2N VWD

i. 使用 DDAVP 治療可能提升 VIII:C，但 VIII:C 半衰期會減短。

ii. 輕度出血或小手術處置：使用 DDAVP 或 VWF/FVIII 濃縮製劑，治療目標為 VIII:C 上升到 30-50 IU/dL 以上，維持 1-5 天。

iii. 嚴重出血治療或重大手術處置：使用 VWF/FVIII 濃縮製劑，治療目標為 VIII:C 起初濃度上升到至少 100 IU/dL 以上，接下來劑量於 7-10 日內維

全民健保藥品給付相關規定異動(103年04月)

修正後給付規定

持 VIII:C 最低濃度在 50 IU/dL 以上。

(3) 第三型類血友病 (Type 3 von-Willebrand Disease)：

Ⅰ. 原則應使用 VWF/FVIII 濃縮製劑，DDAVP 則不應使用。

Ⅱ. 輕度出血或小手術處置：使用 VWF/FVIII 濃縮製劑，治療目標為 VWF:RCo 及 VIII:C 都上升到 30-50 IU/dL 以上，維持 1-5 天。

Ⅲ. 嚴重出血治療或重大手術處置：依 Type 1 VWD 之 III 規定處置，惟 Alphanate 不適用於 Type 3 VWD 病人進行重度手術。

2.VWD 患者輔助治療及懷孕患者處置：

(1) 血小板輸注可以考慮使用於已使用足量 VWF/FVIII 濃縮製劑達成治療目標濃度但仍有出血之患者，尤其是腸胃道出血時。

(2) 冷凍沉澱品 (Cryoprecipitate) 可以考慮使用於已充分使用其他各種藥物治療但仍無法控制的頑固性出血。

(3) 抗纖維蛋白溶解製劑 (如 tranexamic acid) 可以單獨使用於黏膜輕微出血 (如月經量過多、口腔出血、流鼻血)，如果治療無效，應合併使用 DDAVP 或 VWF/FVIII 濃縮製劑治療。

(4) 拔牙時大多數病患可使用單次 DDAVP 加上 tranexamic acid 治療，不適合使用 DDAVP 患者則用單次 VWF/FVIII 濃縮製劑加上 tranexamic acid 治療。

(5) 月經量過多患者可單獨使用雌性激素 / 黃體素製劑或 tranexamic acid 治療，如果無效時則需合併使用 DDAVP 或 VWF/FVIII 濃縮製劑治療。

(6) VWD 患者懷孕生產治療建議：

Ⅰ .DDAVP 避免使用於子癲前症或體液增加 (fluid retention) 患者。

Ⅱ .Type 1 VWD：分娩時大多數不需要預防性治療。

Ⅲ .Type 2 VWD：剖腹生產或自然生產預期要進行 episiotomy 時，要給予藥物預防性治療。

Ⅳ .Type 3 VWD：各種生產方式都需要給予藥物預防性治療。

Ⅴ. 對於 Type 1 及 Type 2 VWD 的懷孕婦女，應該要在懷孕第三期與生產前檢查 VWF:RCo 與 VIII:C。如果 VWF:RCo <50IU/dL，產程期間則應該給予藥物預防治療。Type 2B 懷孕婦女應特別注意血小板有無減少。

Ⅵ. 生產後至少應該維持 VWF:RCo > 50IU/dL 3-5 天。

第 8 節 免疫製劑 Immunologic agents

高單位免疫球蛋白：

Human Immunoglobulin 6%, 3g/50ml/vial

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. 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，其血小板 < 20,000/cumm 且符合下列情況之一者：

(1) 有嚴重出血危及生命者。

(2) 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/cumm) ，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

4.~7. 略

第 9 節 抗癌瘤藥物 Antineoplastic drugs

Pemetrexed 100mg/vial(Alimta)、Pemetrexed 500mg/vial(Alimta)

全民健保藥品給付相關規定異動(103年04月)

修正後給付規定
1. 限用於 (1) 與 cisplatin 併用於惡性肋膜間質細胞瘤。 (2) 以含鉑之化學療法治療或 70 歲 (含) 以上接受過第一線化學治療，但仍失敗之局部晚期或轉移性非小細胞肺癌病患 (顯著鱗狀細胞組織型除外) 之單一藥物治療。 (3) 與含鉑類之化學療法併用，作為治療局部晚期或轉移性非小細胞肺癌 (顯著鱗狀細胞組織型除外) 之第一線化療用藥，且限用於 ECOG performance status 為 0~1 之病患。 2. 需經事前審查核准後使用，用藥期間應每 4 個療程評估一次，如有發現病情惡化，應即停止使用。 第 14 節 眼科製劑 Ophthalmic preparations 眼 Cyclosporine 0.05% 0.4ml/bt(Restasis)： 限乾眼症嚴重程度為 Level 4 或乾眼症嚴重程度為 Level 3 且符合修格蘭氏症候群診斷標準之下列病患使用： 1. 淚液分泌測試 (Schirmer’ s test without anesthesia)：嚴重乾眼症少於 2mm/5min，修格蘭氏症候群少於 5mm/5min，需附檢查試紙。 2. 淚膜崩裂時間 (Tear Film Break-Up Time)：嚴重乾眼症為 immediate，修格蘭氏症候群為小於或等於 5 秒。 3. 送審時需檢附彩色外眼照片及螢光染色之照片 (顯示有嚴重角膜點狀上皮缺損，結膜充血染色且有絲狀角膜炎，角膜潰瘍，或眼瞼結膜粘連，角膜結膜角質化之情形)。 4. 曾使用局部抗發炎藥物或淚點塞未見改善。 5. 視力功能檢查結果 < 0.6。 6. 須經事前審查核准後使用，六個月審查一次，若未改善則需停藥。