台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 13. 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
◆ 2022 年 12月號 【雙月刊】◆

目 錄

家庭藥師
Family Pharmacist

醫藥專欄

住院患者之血糖控制

陳建全 藥師 撰稿

糖尿病人住院時，有可能是為了控制血糖，更多是治療其他疾病而住院，於治療期間有可能因為疾病影響或是配合治療需要，攝取食物狀況改變或是禁食皆需要調整血糖藥物，讓疾病治療可以妥善進行。

目標血糖濃度要控制在哪個範圍內較恰當：

一、非重症病人 — 對於大多數非重症住院糖尿病患者，UpToDate 與美國糖尿病協會（ADA）建議餐前血糖目標值 <140 mg/dL（7.8 mmol/L），所有隨機血糖值均 <180 mg/dL（10 mmol/L）。

二、重症病人 — 對於大多數重症患者，ADA 建議的血糖目標為 140 至 180 mg/dL（7.8 至 10.0 mmol/L）[1]。

三、急性心肌梗塞病人 —美國心臟病學會 / 美國心臟協會指南建議實現和維持低於 180 mg/dL（10 mmol/L）的血糖。

四、預防低血糖，應盡可能避免低血糖。降低低血糖風險的措施包括：

1. 當熱量攝取停止或減少時，充分減少降血糖治療。
2. 除非病人血糖波動過大，否則盡量不用胰島素的劑量調動公式”（sliding scale）。
3. 手術中避免過度嚴格控制血糖[2]或對重症患者進行強化胰島素治療[3]。

住院患者的降血糖藥物

住院患者的降血糖藥物首選為胰島素。然而，在某些情況下，住院患者可繼續使用門診開立的口服降血糖藥物。如果住院期間暫停使用口服降血糖藥物，出院前 1-2 天可考慮恢復使用。

一、重症患者：

1. 連續靜脈胰島素幫浦是加護病房患者最好的降血糖方式。
2. 連續靜脈胰島素幫浦轉換至皮下胰島素的時機包括：血糖穩定至少 4-6 小時、糖尿病酮酸中毒（diabetic ketoacidosis，DKA）酮酸已經矯正後並且 anion gap 正常、生命徵象穩定不需使用升壓劑。

3. 第 1 型或第 2 型糖尿病人，應在施打皮下基礎胰島素後 2 小時，再停止靜脈胰島素幫浦。

4. 可用最近 6 小時之胰島素流速或將靜脈胰島素幫浦一天總劑量的 60—80%，當作皮下胰島素的一天的起始總劑量。

5. 若轉換至皮下胰島素為長效型高濃度胰島素 Toujeo®（ insulin glargine 300 IU / mL）應使用原廠附帶之筆型注射器注射，勿以傳統的胰島素空針抽取 Toujeo®，以免造成嚴重的劑量錯誤！ FDA 鄭重警告 “ 絕對 “ 不要共用胰島素筆型注射器，以避免感染經血液傳染疾病。

二、非重症患者：

1. 非重症患者建議使用常規胰島素處方（scheduled insulin regimens）控制血糖。胰島素類似物（insulin analogs）或人體胰島素（human insulin），兩者降血糖的效果類似，但胰島素類似物的低血糖風險較低 [4]。

2. 美國糖尿病學會建議，由口進食，胃口很好的患者，建議的胰島素組合為基礎胰島素（basal insulin）加上三餐餐前胰島素（nutritional components）和校正劑量（correction components），在患者準備進食前測血糖和注射胰島素。

3. 基礎胰島素劑量的估算是根據體重，腎功能不好的患者應考慮減量。由口進食，胃口不好的患者，建議的胰島素治療為基礎胰島素（basal insulin）加上三餐前根據患者測得的血糖值，給予校正劑量（皮下注射短效或速效胰島素），利用醣類計算（ carbohydrate counting ），推算出每一餐需要的胰島素劑量，在患者進食後立即施打速效胰島素 [5]。

4. 患者禁食（taking nothing by mouth，NPO）、使用連續管灌或全靜脈營養（total parenteral nutrition，TPN），建議的胰島素治療為基礎胰島素加上每 4-6 小時根據患者測得的血糖值，給予校正劑量。

5. 與 sliding scale insulin 相比，basal-bolus insulin regimen 更能改善住院血糖控制和減少住院併發症 [6;7]。美國糖尿病學會不建議住院患者的血糖控制長期單用 sliding scale insulin[8]。

研究顯示，預混型胰島素（70/30 NPH/regular）與 basal-bolus therapy 兩者血糖控制的效果相當，但使用預混型胰島素的患者，發生低血糖的風險顯著增加 [9]。因此，住院患者的血糖控制，不建議常規使用預混型胰島素。

第二代基礎胰島素 Toujeo®、Tresiba®（Insulin degludec 100 IU /mL）作用時間比第一代基礎胰島素 [Lantus®（ insulin glargine 100 IU /mL）、Levemir®（ insulin

detemir 100 IU /mL）] 更長、穩定性更好且沒有高峰期，研究顯示可以減少血糖變異度和低血糖的發生。然而，由於半衰期長，表示第二代基礎胰島素 Toujeo®、Tresiba® 需要比第一代基礎胰島素（Lantus®、Levemir®）更長的時間才能達到血中濃度穩定，仿單建議每 3-4 天調整一次劑量。所以，第二代基礎胰島素是否適合用於需要頻繁調整血糖的住院患者，仍需更多研究來證實 [10]。

對第 1 型糖尿病人而言，只根據餐前血糖值而給予胰島素劑量（亦即使用 sliding scale insulin），不足以提供基礎胰島素的需求及因攝取卡路里所需的胰島素，且會增加血糖波動甚至酮酸中毒的風險。一般會根據體重估算基礎胰島素劑量，腎功能不好的患者應減量。第 1 型糖尿病住院患者的胰島素組合一定要有基礎胰島素（basal insulin）和校正劑量（correction components），有進食者則要加上三餐餐前胰島素 （nutritional components）。

非胰島素降血糖藥治療

雖然胰島素向來被視為住院血糖治療的主流，但關於非胰島素降血糖藥在住院患者的效果和安全性的研究仍蓬勃發展 [11]。

一、雙胍類 （metformin）

肝、腎或心臟功能不全、併發感染症和接受顯影劑檢查的住院病人，都不建議使用 metformin，以減少乳酸中毒的可能性。腎絲球體過濾率（eGFR）小於 30ml/min/1.73m2 時，禁用 metformin；eGFR 介於 30-45 ml/min/1.73m2 時，metformin 應減量使用。80 歲以上的第 2 型糖尿病人，若以前未曾使用過 metformin，不建議以 metformin 治療。大手術： 在非急需手術前的 48 小時必須停止服用 Metformin。在手術後的 48 小時，且腎功能經再評估且確定已恢復正常後，才可再次服用本品。

二、 磺醯脲類 （sulfonylureas）

與可能嚴重且持續的低血糖有關。儘管在預計有規律進食的穩定患者住院期間可能會繼續服用，但膳食攝入量的意外改變會增加低血糖的風險。總的來說，住院患者通常應停用磺脲類藥物，至少暫時停用。特別是，急性心肌梗死（MI）患者應停用磺脲類藥物，因為有人擔心它們可能對缺血預處理產生不利影響。磺醯脲類的不良反應以低血糖最為常見，老年人、併用胰島素、肝、腎功能不全或胃口不好者，風險更高，所以不建議在住院使用磺醯脲類。

三、TZD （Thiazolidinediones）

使用 TZD，可能會出現體液滯留、水腫和體重增加的現象，也可能會增加鬱血性心臟衰竭的風險，併用胰島素和 TZD 時更要留意上述副作用。患者肝功能不全（ 血清轉胺酶，ALT，超過正常值上限的 2.5 倍 ），或心臟衰竭的嚴重度符合紐約心臟協會（New

York Heart Association，NYHA）功能分類第 III 級和第 IV 級時，不建議使用 TZD。再加上降血糖的起始效果慢，使得 TZD 不適合在住院中作為降血糖藥物的考慮。

四、鈉 - 葡萄糖共同輸送器 -2 抑制劑（Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors，SGLT2 inhibitors）

SGLT2 inhibitors 是第 2 型糖尿病人合併心臟衰竭或糖尿病腎臟疾病的降血糖藥物首選，可減少因心臟衰竭住院的風險。關於 SGLT2 inhibitors 使用在急性心臟衰竭的住院患者之研究正在進行中 [12; 13]。住院期間使用 SGLT2 inhibitors 要留意正常血糖之糖尿病酮酸中毒（euglycaemic diabetic ketoacidosis），尤其是胃口不佳的患者；泌尿道及生殖器感染（尤其是黴菌感染）的風險也會增加。美國糖尿病學會建議，急重症住院患者、酮血症（ketonemia）或尿酮陽性者（ketonuria）、長期禁食或預備手術者應避免使用 SGLT2 inhibitors。FDA 建議手術前 3 天應停用 SGLT2 inhibitors（ertugliflozin 建議手術前 4 天停藥 ）。在安全和效益確定前，美國糖尿病學會不建議常規在住院患者使用 SGLT2 inhibitors。

五、二肽基酶 -4 抑制劑（dipeptidyl peptidase 4 inhibitor，DPP-4 inhibitors）

主要在餐後環境中發揮作用。因此，它們在不進食的患者中的作用不確定。研究顯示，單用飲食控制或是併用口服降血糖藥物、胰島素總劑量小於 0.6 U/kg per day 的輕度高血糖患者（ 入院隨機血糖 <180 mg/dL），住院期間使用 sitagliptin 併用基礎胰島素，其血糖管控的效果與 basal-bolus regimen 相似，同時還有減少胰島素施打劑量和次數的好處 [14]。在內外科住院病人的研究顯示，輕中度高血糖患者（ 入院隨機血糖 <200 mg/dL，HbA1c < 8%），linagliptin 併用基礎胰島素，其血糖管控的效果與 basal-bolus regimen 相似，低血糖風險更低 [14; 15]。對於輕中度高血糖患者，DPP4 inhibitors 併用基礎胰島素，其控糖效果與 basal-bolus regimen 相似，加上耐受性良好，低血糖風險低，可考慮作為簡化胰島素治療的輔助藥物 [16]。美國 FDA 公告心衰竭的病患應考慮停用 saxagliptin 和 alogliptin [17]。

六、類升糖素肽 -1 受體促效劑（Glucagonlike peptide 1 receptor agonists，GLP-1 RA）

研究顯示，GLP-1 RA 併用基礎胰島素對住院患者的血糖控制是有益的 [18]，但 GLP-1 RA 造成的腸胃不適，也是應用在住院患者時，必須面對的問題。

類固醇治療對血糖影響

一、針對這類病人使用胰島素治療時，需考慮類固醇的種類及頻率。短效類固醇（prednisone） 最大作用時間為使用後 4-6 小時，若是一天一次早上使用，會讓白天的血糖上升，午夜後血糖會逐漸回復正常。類固醇的劑量或頻率越高，下午和傍

晚的高血糖越明顯。

二、對於沒有糖尿病史的住院患者，建議至少一天測一次血糖（ 午餐前、午餐後 1-2 小時或晚餐前 ），糖尿病的住院患者，建議至少一天測四次血糖 （ 餐前或餐後 1-2 小時、睡前 ）[19]。

三、一天一次或兩次類固醇可在既有的胰島素或口服降血糖藥物再加上中效胰島素 NPH 減緩類固醇造成的高血糖作用。由於 NPH 最大作用時間為使用後 4-6 小時，所以最好與類固醇同時給予。

四、若使用長效類固醇（dexamethasone）、一天多次類固醇或使用連續性靜脈類固醇輸注，可使用長效胰島素控制空腹血糖。

五、若使用較高的類固醇劑量，必須用更大劑量的餐前胰島素及校正胰島素（i.e. 增加餐前胰島素的比例，減少基礎胰島素的比例 ）。無論用了那些胰島素，必須根據類固醇劑量的增減及血糖值高低，調整胰島素劑量（ 如：當類固醇劑量增減 50%，胰島素劑量隨之增減 25%）[20]。

手術期間之照護

一、美國糖尿病學會建議以下的原則 [21]：

1. 血糖目標值控制在 80-180 mg/dL。

2. 針對缺血性心臟病、自主神經病變及腎衰竭的病人進行開刀前危險評估。

3. 開刀前 24 小時停用 metformin，手術前 3 天停用 SGLT2 inhibitors，其他口服降血糖藥物則於開刀當天早上停用。手術前晚 NPH 使用原本的一半劑量，效胰島素或固定輸注劑量的靜脈幫浦使用原劑量的 75-80%。

4.NPO 時至少每 2-4 小時監測一次血糖，若血糖超過目標值須使用短效或速效胰島素。

研究指出，手術期間將血糖值控制於 80mg/dL 以下，並不會改善預後，且會增加低血糖事件的發生，所以，一般情況下並不建議過度嚴格的血糖控制。對於接受非心臟的一般外科手術病人而言，使用基礎、餐前及校正胰島素與 sliding scale insulin 相比，可改善血糖控制及降低手術期間的併發症。

目標血糖濃度的不確定性，因缺乏關於住院患者“寬鬆”或“嚴格”血糖管理的益處和風險的對照試驗而變得更加複雜，重症患者或患有急性心肌梗塞的患者除外。一般來說，目標是：避免低血糖；避免嚴重的高血糖、體液容量不足和電解質流失；確保充足的營養、評估患者的教育需求並解決信息不足；確保在出院時進行適當的血糖管理，直到患者可以回到門診接受糖尿病專科的醫生治療。於住院期間盡量運用胰島素控制血糖，做好出院前藥物轉換與適當衛教，讓出院後血糖能夠繼續獲得妥善照護。

REFERENCES

1.American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care 2021; 44:S211.

2.Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia. Anesth Analg 1999; 89:1091.

3.Nasraway SA Jr. Sitting on the horns of a dilemma: avoiding severe hypoglycemia while practicing tight glycemic control. Crit Care Med 2007; 35:2435.

4.Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, et al. BASAL-BOLUS REGIMEN WITH INSULIN ANALOGUES VERSUS HUMAN INSULIN IN MEDICAL PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN LATIN AMERICA. Endocr Pract 2

5.Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, et al. Randomized study comparing a Basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. Diabetes care 2013;36:2169-2174

6.Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes （RABBIT 2 trial）. Diabetes care 2007;30:2181-2186

7.Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery （RABBIT 2 surgery）. Diabetes care 2011;34:256-261

8.Colunga-Lozano LE, Gonzalez Torres FJ, Delgado-Figueroa N, et al. Sliding scale insulin for non-critically ill hospitalised adults with diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews 2018;11:Cd01

9.Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, et al. Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes care 2015;38:2211-2216

10.D’Souza SC, Kruger DF Considerations for Insulin-Treated Type 2 Diabetes Patients During Hospitalization: A Narrative Review of What We Need to Know in the Age of Second-Generation Basal Insulin Analogs. Diabetes Ther 2020;11:2775-2790

11.Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, et al. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9:174-188

12.Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure （EMPA-RESPONSE-AHF）. European journal of heart failure 2020;22:713-722

13.Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients

hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. European journal of heart failure 2021;23:826-834

14.Pérez-Belmonte LM, Gómez-Doblas JJ, Millán-Gómez M, et al. Use of Linagliptin for the Management of Medicine Department Inpatients with Type 2 Diabetes in Real-World Clinical Practice （Lina-Real-World Study）. J Clin Med 2018;7

15.Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, et al. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. Diabetes, obesity & metabolism 2019;21:837-843

16.Rabizadeh S, Tavakoli Ardakani MA, Mouodi M, et al. DPP4 Inhibitors in the Management of Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Advances in therapy 2020;37:3660-3675

17.FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin [Internet]. [article online], Available from http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm. Accessed 30 October 2020

18.Fayfman M, Galindo RJ, Rubin DJ, et al. A Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes care 2019;42:450-456

19.Roberts A, James J, Dhatariya K Management of hyperglycaemia and steroid （glucocorticoid） therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies （JBDS） for Inpatient Care group. Diabet Med 2018;35:1011-1017

20.Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, et al. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital. J Clin Med 2021;10

21. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes care 2021;44:S211-s220

醫藥專欄

胃腸基質瘤第四線藥物 —— Ripretinib

邱柔雯 藥師 撰稿

前言

胃腸基質瘤（gastrointestinal stromal tumor, GIST）是胃腸道最常見的間充質腫瘤，主要好發於胃和小腸。胃腸基質瘤起源於 Cajal 間質細胞（interstitial cells of Cajal, ICCs），此細胞存在於整個胃腸道平滑肌中[1]，最常見的發病原因是酪胺酸激酶受體（tyrosine kinase receptor）KIT 及血小板衍生生長因子接受器 alpha（platelet-derived growth factor receptor alpha，PDGFRA）的突變[2]。根據統計顯示，胃腸道基質瘤好發中位數為 60 多歲，男女罹病比率約 1:1，發病率為每年百萬分之 10-15 人[3]。常見的臨床症狀為消化道出血、腹痛、腸阻塞……等，因沒有特定病徵，許多患者是因其他原因進行內視鏡、腹腔鏡、電腦斷層掃描等造影時，才意外被診斷[4]。

根據癌症治療指引，手術切除及標靶藥物為胃腸道基質瘤之主要治療方式。自 2002 年起，酪氨酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitors, TKIs）imatinib、sunitinib 及 regorafenib 陸續獲得美國食品和藥物管理局（FDA）的核准上市，使不可切除及轉移性胃腸道基質瘤有新的治療選擇。Ripretinib 於 2020 年獲得 FDA 核准上市，為晚期、多重耐藥性胃腸道基質瘤的第四線用藥[5]。

胃腸基質瘤之治療

外科手術切除是目前胃腸基質瘤的標準治療方法[5]。傳統的化學治療對胃腸基質瘤無效，在引入 TKI 之前，晚期或轉移性胃腸基質瘤的治療選擇極為有限，病人的中位存活期（median overall survival）約為 12-18 個月[12]；隨著 TKI 療法出現，晚期胃腸基質瘤病人的中位存活期已增加到 45-57 個月[13]。

Imatinib 被認為是晚期、不可切除或轉移性胃腸基質瘤病人，或局部胃腸基質瘤手術存在顯著術後或長期功能併發症風險的病人的一線治療（如圖一）。具有潛在可切除疾病的病人，建議根據個體情況考慮使用 imatinib 進行術前治療[5]。無論術前是否接受 imatinib，復發風險高的病人應在原發胃腸基質瘤切除後接受術後 3 年的 imatinib 治療[11]。然而，在 PDGFRA 外顯子 18 突變的腫瘤對 imatinib 沒有反應；因此，建議使用 avapritinib 做為用此類突變腫瘤的一線治療[5]。

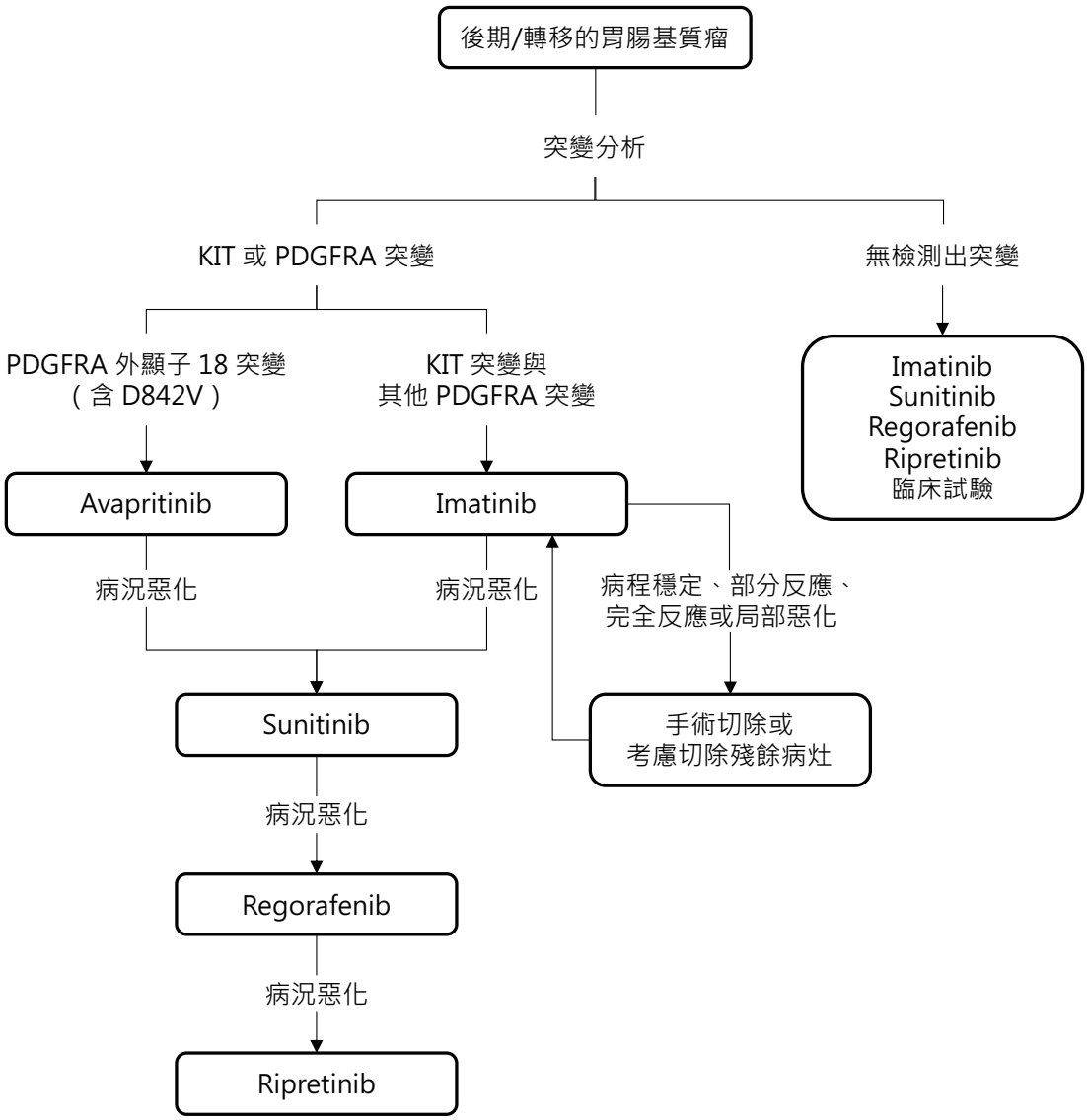
雖然 TKI 可延長胃腸基質瘤病人的預期生存期，但可能會出現繼發性 TKI 特異性失活突變，導致腫瘤進展。對於絕大多數攜帶 KIT 突變的胃腸基質瘤病人，研究支持使用 sunitinib 做為 imatinib 治療病況惡化（progressive disease, PD）病人的首選二線治療[5]。

在第三線治療中，regorafenib 推薦用於 imatinib 和 sunitinib（或對這些藥物不耐受）後出現病況惡化的病人。對於一些患者來說，這些二線或三線療法的耐受性不是很好，或伴有明顯的不良副作用，導致劑量減少、中斷或停藥 [14, 15]。2020 年 ripretinib 於美國上市，2021 年取得台灣藥品許可，藥品許可證適應症為：適用於治療已接受 3 種或以上激酶抑制劑（包括 imatinib）治療的晚期胃腸道基質瘤成人病人 [6]。

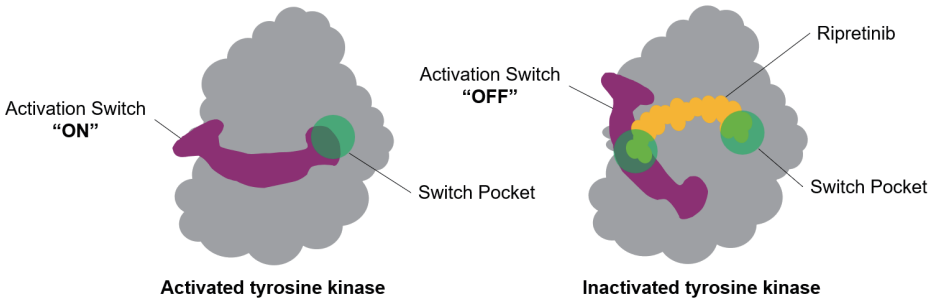
新型開關控制酪氨酸激酶抑制劑 —— Ripretinib

Ripretinib 是一種新型開關控制（switch-control）酪氨酸激酶抑制劑，通過同時與酪氨酸激酶的開關口袋（switch pocket）和激活環（activation loop）結合的雙重作用機制，將激酶鎖定在失活狀態（如圖二），阻斷已知存在於胃腸道基質瘤患者中的外顯子 9、11、13、14、17 和 18 的起始和繼發 KIT 突變，以及抑制外顯子 12、14 和 18 中的 PDGFRA 突變 [1,7]。

圖一、TKI 用於治療晚期或轉移性的胃腸基質瘤 [5, 11]



圖二、Ripretinib 之新型開關控制機轉 [7]



Ripretinib 藥物動力學

單次口服 150 mg ripretinib 後，達到 C max 的中位時間為 4 小時，達到穩定狀態的時間為 14 天。在高脂肪餐和禁食條件下，ripretinib 的暴露量（Cmax 和 AUC24）沒有臨床顯著差異；因此，可以在不考慮食物的情況下服用 ripretinib[6]。

Ripretinib 與人血清白蛋白及 α-1 酸性糖蛋白結合率分別為 99.8% 和 99.4%。單次口服 150 mg ripretinib 後，ripretinib 的穩定態表觀分佈容積為 307L。Ripretinib 主要通過 CYP3A4 代謝；CYP2C8 和 CYP2D6 為次要代謝途徑。單次口服 ripretinib 150mg 後，34% 的 ripretinib 從糞便中排出，0.02% 的 ripretinib 從尿液中排出；ripretinib 的表觀清除率及半衰期分別為 15.3L/h 及 14.8 小時 [6]。

Ripretinib 用法

Ripretinib 建議劑量為每日一次口服 150 mg，不良反應的劑量調整為每日一次口服 100 mg。 若病人無法耐受每日一次口服 100 mg，則應永久停藥。輕度肝功能不全、輕度及中度腎功能不全的病人（肌酸酐清除率（CrCl）30-89 mL/min））無需調整劑量；中度或重度肝功能不全病人、嚴重腎功能不全（肌酸酐清除率（CrCl）15-29 mL/min）病人尚無給藥劑量建議 [6]。

Ripretinib 與強效 CYP3A 抑制劑併用會增加 ripretinib 的暴露，可能會增加不良反應的風險。與中度 CYP3A 誘導劑併用可能減少 ripretinib 的暴露、降低 ripretinib 的抗腫瘤活性，如果需要同時使用，應將 ripretinib 增加到 150 mg，每天兩次。停止中度 CYP3A 誘導劑後 14 天，將 ripretinib 減至 150 mg，每天一次。Ripretinib 應避免與強效 CYP3A 誘導劑併用 [6, 10]。

Ripretinib 臨床療效

Ripretinib 的療效評估主要來自於第三期臨床試驗 INVICTUS，這是一項多國多中心、隨機 （2：1）、雙盲、安慰劑對照試驗。與安慰劑相比，ripretinib 顯著延長了無惡化存活期（progression - free survival, PFS）中位數（6.3 個月 vs 1.0 個月）；此外，接受 ripretinib 治療的患者之客觀緩解率（Objective response rate, ORR）為 9.4%（85 名患

者中有 8 名部分緩解），而接受安慰劑的患者為 0%（P = 0.0504）。Ripretinib 組的整體存活率（Overall survival, OS）中位數為 15.1 個月，而安慰劑組為 6.6 個月（HR 0.36；95% CI 0.21-0.62）[8]。

另一項三期臨床試驗 INTRIGUE 比較了 ripretinib 與 sunitinib 在使用 imatinib 後進展或不耐受的晚期胃腸基質瘤患者中的療效和安全性 。 Ripretinib 組與 sunitinib 組之 PFS 於統計學上無明顯差異；ripretinib 組無論於 KIT 外顯子 11 突變群體（Ex11 intention-to-treat, ITT）中、或全體病人群體（all-patient （AP）intention-to-treat, ITT） 中，其 ORR 皆高於 sunitinib 組（23.9% vs 14.6% 及 21.7% vs 17.6%。與 sunitinib 組相比，ripretinib 組出現 3-4 級治療中出現的不良事件（treatment-emergent adverse events, TEAEs）的患者更少（41.3% vs 65.6%）[9]。

Ripretinib 不良反應

此藥常見的不良反應為：脫髮（52%）、疲倦（42%）、噁心（39%）、腹痛（36%）、便祕（34%）、肌痛（32%）、腹瀉（28%）、食慾下降（27%）、肢端紅腫症（21%）、嘔吐（21%）[6]。常見的實驗室檢查異常為：部分凝血活酶時間（aPTT）延長（35%）、脂肪酶升高（32%）、磷酸鹽降低（26%）、三酸甘油脂升高（26%）、血鈣降低（23%）、血膽紅素升高（22%）、INR 升高（21%）、CPK 升高（21%）[6]。

在 INVICTUS 試驗，接受 ripretinib 治療的病人中，曾發生新發的原發性皮膚惡性腫瘤如：皮膚鱗狀細胞癌（cutaneous squamous cell cancer, cuSCC），黑色素瘤（melanoma）和角化棘皮瘤（keratoacanthoma）及心功能不全（包括心衰竭、急性左心室衰竭、舒張功能不全以及心室肥厚）。

接受抑制血管內皮生長因子（VEGF）路徑藥物治療的病人可能會發生傷口癒合不良。在擇期手術前應至少停用 ripretinib 1 週；在重大手術後至少 2 週內不要給藥，直到傷口充分癒合 [6]。

晚期或轉移性胃腸基質瘤之治療藥物比較

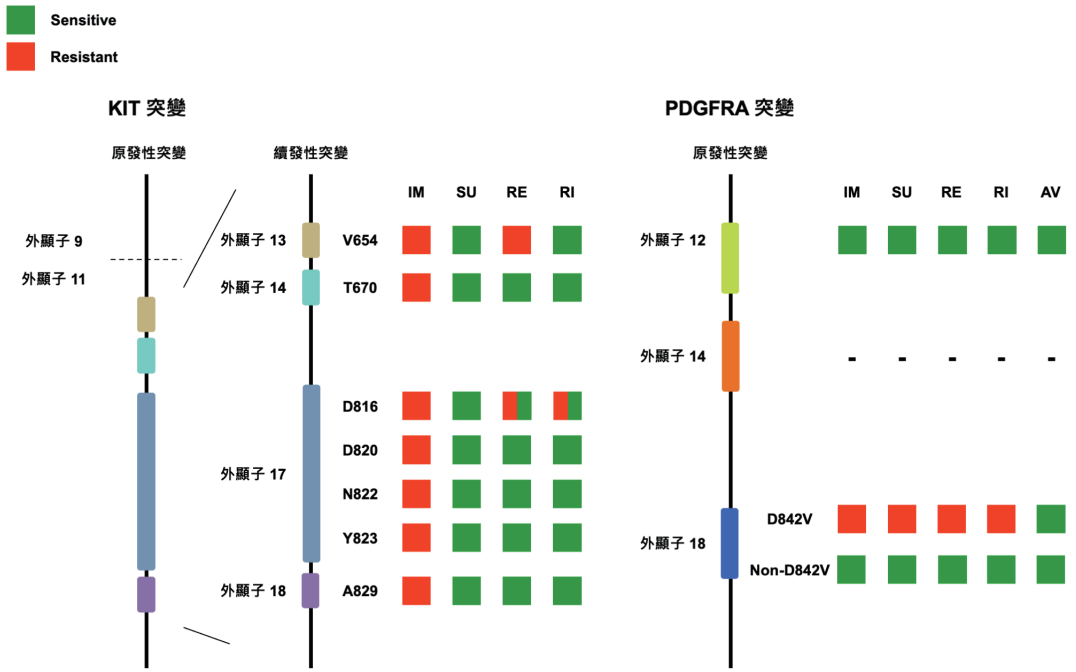
大多數胃腸基質瘤皆對 imatinib 治療產生反應，中位 PFS 平均在 20-24 個月 [16, 17]，imatinib 治療失敗的主要機制包括出現具有 KIT 異質繼發突變的耐藥亞群，高達 90% 的胃腸基質瘤病人會出現這種情況（如圖三）。Imatinib 耐藥突變不是隨機的，而是聚集在 KIT 激酶結構域的兩個熱點區域：三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）結合口袋（由外顯子 13 和 14 編碼）和激活環（由外顯子 17 和 18 編碼）[1]。

因此，過去幾十年的藥物開發主要集中在多激酶抑制劑上，旨在擴大有效抑制的 KIT 激酶突變譜。因此，sunitinib 及 regorafenib 分別於 2006 及 2013 年獲得 FDA 核可，做為轉移性胃腸基質瘤的二線和三線療法。然而，與 imatinib 相比，二三線療法的益處有限，

中位 PFS 約為 5 個月，總體反應率低於 10%，接受二線和三線藥物治療的抗藥性胃腸基質瘤往往進展迅速[7]。 Avapritinib 是一種專門針對 PDGFRA 外顯子 18 突變而設計的 TKI，於 2020 年獲得 FDA 核可上市。

本院於使用一到三線治療藥物：imatinib、sunitinib 及 regorafenib，三者及 ripretinib 比較如表一。

圖三、五種胃腸間質瘤藥物的敏感性概況[18, 19]



表一、一到四線晚期及轉移性胃腸間質瘤治療藥物比較[6, 20-24]

商品名	Glivec 基利克	Sutent 紓癌特	Stivarga 癌瑞格	Qinlock 期樂
藥名	Imatinib	Sunitinib	Regorafenib	Ripretinib
FDA / TFDA 核准年份	2002 / 2004	2006 / 2007	2013 / 2013	2020 / 2021
作用機轉	競爭型 ATP 結合位抑制劑	競爭型 ATP 結合位抑制劑	競爭型 ATP 結合位抑制劑	開關口袋抑制劑
服用方式	餐中服用	隨餐 / 空腹服用	搭配低脂飲食 隨餐服用	隨餐 / 空腹服用
交互作用	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
胃腸基質瘤藥品許可證適應症	・成人 KIT（CD 117）陽性胃腸道基質瘤完全切除（complete gross resection）後之術後輔助治療。 ・治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。	適用於 imatinib mesylate 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤（GIST）。	適用於治療先前曾接受 imatinib mesylate 和 sunitinib malate 患者之局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤。	適用於治療已接受 3 種或以上激酶抑制劑（包括 imatinib）治療的晚期胃腸道基質瘤（GIST）成人病人。

健保給付規範	（1）治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。 （2）作為成人胃腸道基質瘤完全切除後之術後輔助治療，符合下列一項條件可使用 3 年，須事前審查核准後使用。 A. 腫瘤大於 10 公分。 B. 有絲分裂指數 > 10/50 HPF（high power field）。 C. 腫瘤大於 5 公分且有絲分裂指數 >5/50 HPF（high power field）。 D. 腫瘤破裂。	（1）限用於以 imatinib 治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤。 （2）若使用本藥品出現疾病惡化或無法忍受其副作用，不得替換使用 imatinib 治療。 （3）需經事前審查核准後使用，送審時須檢送病歷及對 imatinib 耐受性不良或無效之證明。	（1）先前曾接受 imatinib 與 sunitinib 治療的局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者。 （2）需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。	尚未納入健保給付

結語

2002 年後一到三線 TKI 療法相繼上市，儘管提供了顯著的臨床益處，但目前對於轉移性胃腸基質瘤病人的治療，依舊有其不能被滿足的臨床需求。其中包含病人本身的基因型態以及因治療過程中所衍生對藥物的抗藥性。由於胃腸基質瘤的潛在致癌驅動因素，KIT/PDGFRA 抑制仍然是轉移性胃腸基質瘤治療的支柱。INVICTUS 試驗的結果已確立 ripretinib 作為治療不可切除或轉移性胃腸基質瘤病人的首選治療方法。當病人已經接受過一線 imatinib、二線 sunitinib 及三線 regorafenib 的治療後都仍有疾病惡化的現象，可選用 ripretinib 治療。Ripretinib 於 2021 年取得台灣藥品許可上市，雖因尚未納入健保給付而在臨床上有使用限制，但已是台灣胃腸基質瘤病人的福音。

參考文獻

1.M. Julia Lostes-Bardaji, David García-Illescas, Claudia Valverde, et al. Ripretinib in gastrointestinal stromal tumor: the long-awaited step forward. Ther Adv Med Oncol. 2021; 13: 1758835920986498. doi: 10.1177/1758835920986498. eCollection 2021.

2.Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN task force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. J Natl Compr Canc Netw 2010; 8(Suppl. 2): S1—S41; quiz S42—S44. doi: 10.6004/jnccn.2010.0116.

3.Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. Cancer Epidemiol 2016; 40:39. doi: 10.1016/j.canep.2015.10.031.

4.Franka Menge, Jens Jakob, Bernd Kasper, et al. Clinical Presentation of Gastrointestinal Stromal Tumors. Visc Med. 2018 Oct; 34(5): 335—340. doi: 10.1159/000494303

5.NCCN Guidelines Version 2.2022 Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST)

6. 仿單資料：期樂錠 50 毫克 Qinlock®（ripretinib）

7.Qinlockhcp.com/ [homepage on the Internet]. Retrieved on Oct 14, 2022 from https://www.qinlockhcp.com/

Jean-Yves Blay, César Serrano, Michael C Heinrich, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):923-934. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6.

8.Michael C. Heinrich, Robin Lewis Jones, Hans Gelderblom, et al. INTRIGUE: A phase III, randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of ripretinib versus sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor previously treated with imatinib. Journal of Clinical Oncology 40, no. 36_suppl. doi: 10.1200/JCO.2022.40.36_suppl.359881

9.Ripretinib: Drug information [homepage on the Internet]. Retrieved on Oct 14, 2022 from https://www-uptodate-com.

10.Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29: iv68—iv78. doi: 10.1093/annonc/mdy095.

11.Sebastian Bauer, Heikki Joensuu. Emerging Agents for the Treatment of Advanced, Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors: Current Status and Future Directions. Drugs. 2015 Aug;75(12):1323-34. doi: 10.1007/s40265-015-0440-8.

12.Call J, Walentas CD, Eickhoff JC, et al. Survival of gastrointestinal stromal tumor patients in the imatinib era: life raft group observational registry. BMC Cancer 2012; 12: 90.

13.Demetri GD, Garrett CR, Schoffski P, et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. Clin Cancer Res 2012; 18: 3170—3179. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3005.

14.Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381: 295—302. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1.

15.Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002; 347: 472—480. doi: 10.1056/NEJMoa020461

16.Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol 2008; 26: 620—625. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4403.

17.Liegl B, Kepten I, Le C, et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. J Pathol. 2008;216:64-74. doi: 10.1002/path.2382.

18.Serrano C, George S. Gastrointestinal stromal tumor: challenges and opportunities for a new

decade. Clin Cancer Res. 2020;26:5078-5085. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1706.

19. 仿單資料：基立克膜衣錠 100 毫克 Glivec®（imatinib）

20. 仿單資料：紓癌特膠囊 12.5/25/50 毫克 Sutent®（sunitinib）

21. 仿單資料：癌瑞格膜衣錠 40 毫克 Stivarga®（regorafenib）

22. 衛生福利部食品藥物管理署（2022）．西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢．取自 https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx

23. 衛生福利部健康保險署（2022）．藥品給付規定．取自 https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979