



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：李偉強 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

111年9月
第32卷第9期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、周千澐、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

消息報導

News Watch

藥品引起病毒性肝炎復發 自動查核警示功能

楊子涵、周千澐、張豫立

B型及C型肝炎病人使用免疫抑制藥品可能致使肝炎病毒伺機繁衍，引起病毒性肝炎復發，甚至導致猛爆性肝炎，進而影響病人預後、增加罹癌機率並提升死亡率。因此，B型及C型肝炎病人使用免疫抑制藥品需特別謹慎，宜先進行病毒性肝炎篩檢，依結果預防使用抗病毒藥物。健保給付規定自110年3月1日起新增HBsAg(+)者，於接受免疫抑制藥品治療前一週起，即rituximab、anthracycline類衍生物、中高劑量類固醇(指prednisolone $\geq 20\text{mg/day}$ 或相當之劑量，使用時間超過4週)，至免疫抑制藥品停用後6個月內，可預防使用抗病毒藥物如lamivudine、entecavir、telbivudine等。

本院處方醫令系統原有功能可以查核「化學治療」藥品開立時，癌症病人是否接受B型肝炎及C型肝炎檢查，惟查核藥品僅限於化學治療，並無包含其他免疫抑制藥品。因臨床上仍可能出現未先監測病毒性肝炎便開立免疫抑制藥品之情形，為提升處方此類高風險藥品前病毒性肝炎篩檢率，藥學部建置「藥品引起病毒性肝炎復發自動查核警示系統」，可協助處方醫師進一步確認病人病況與處方合理性，以系統自動化警示與提醒，可減少人為疏忽，符合醫院智慧化之目標，預期能減少藥物不良反應的發生，以提升病人用藥安全與醫療品質。本系統查核藥品為具較高風險引起病毒性肝炎復

發之藥品，如生物製劑、Janus kinase (JAK) 抑制劑與免疫檢查點抑制劑。

本系統查核警示運作邏輯分述如下：系統先檢查前述具較高風險引起病毒性肝炎復發之藥品；如有使用相關藥品再(一) B型肝炎查核：檢查病人近二年B型肝炎檢驗數值(HBsAg與anti-HBc)，若結果異常，則進一步查核近兩年HBV viral load，依結果再查核一個月內是否併用抗病毒藥物，最終出現建議文字，如建議每6個月定期追蹤或轉介至胃腸肝膽科評估是否開立抗病毒藥物；若近二年無B型肝炎檢驗數值，則出現提示訊息提醒醫師應確認病人是否具B型肝炎。(二) C型肝炎查核：系統查核病人近二年內C型肝炎檢驗數值(anti-HCV)，若結果異常，則出現文字說明建議至胃腸肝膽科評估是否開立抗病毒藥物；若近二年無檢驗數值，則出現訊息提醒醫師應確認病人是否具C型肝炎。

本系統由藥學部規劃系統架構，內科部、胃腸肝膽科、過敏免疫風濕科提供專業諮詢，資訊室完成程式設計，使系統於111年7月7日順利上線，預期上線後可有效提醒醫師留意肝炎病人進行適宜的用藥考量。惟本系統提供之訊息僅供參考，請醫師務必依據臨床病況再做確認，進行合宜處置，以確保病人用藥療效與安全。

藥品引起病毒性肝炎警示

本次開立下列藥品：
Mabthera * inj 100 mg/10 ml

下列為兩年內肝功能相關檢驗值

RESDATE	HBsAg	Anti-HBc	HBV-DNA	Anti-HBs	Anti-HCV	HCV-RNA	ALT	AST
2022-07-01							5	
2022-06-29							5	
2022-06-27							5	8
2022-06-24							5	
2022-06-24							5	

病人之HBsAg或Anti-HBc任一為(+)，存在病毒性肝炎再活化的風險，建議檢驗HBV viral load 或轉介至胃腸肝膽科評估。

放棄開立，並開立肝炎檢驗項目。
 HBsAg
 Anti-HBc
 HBV-DNA
 Anti-HCV

已評估治療風險與效益，繼續開立。

如有疑問，請洽藥學部聯絡人楊藥師 分機7287·8#0674。

繼續

圖1、提醒檢驗肝炎數值之警示螢幕 (門診系統)

用藥安全檢核：

1 2

藥品引起病毒性肝炎警示

藥物：Rituximab * inj 500 mg/50 ml

檢驗日期	HBsAg	Anti-HBc	HBV-DNA	Anti-HBs	Anti-HCV	HCV-RNA	ALT	AST
2022-01-12	+			+				
2022-01-16		-						
2022-01-11			+					
2022-01-10					+			
2022-01-23						+		
2022-04-20							61	211

病人之HBV-DNA (+)，建議暫緩使用並轉介至胃腸肝膽科評估是否需開立抗病毒藥物。

已評估治療風險與效益，繼續開立。
 放棄開立。

聯絡人楊藥師
分機7287·8#0674

完成

圖2、建議轉介胃腸肝膽科之警示螢幕 (住院系統)

藥品新知

Drug Update

Nivolumab用於復發性頭頸癌

陳俊豪

頭頸癌是發生於頭頸部的所有癌症統稱，依據原發部位主要分成鼻咽癌、口腔癌、口咽癌、下咽癌以及喉癌五大類，其中口腔癌以每十萬人口中有14.3人死亡的數據，高居109年十大癌症死因死亡率統計的第七名，九成以上病

人為男性，且年齡層也有下降的趨勢。頭頸癌主要的危險因子包含抽菸、飲酒、嚼檳榔以及病毒感染 [如人類乳突病毒 (human papillomavirus)] 等因素，因初期症狀不明顯，約25%病人可早期發現，而約60%進展至晚期，甚至15%病

人轉移至其他器官，嚴重影響生活品質。

頭頸癌屬於鱗狀上皮細胞癌的病人佔90%以上，依原發部位與嚴重程度不同有多種治療方式，常見包含手術切除、放射治療與化學治療，早期頭頸癌病人可選擇單獨手術切除或放射線治療處理；晚期頭頸癌或復發風險較高的病人則必須合併手術切除與放射線治療與化學治療處理。近年來標靶藥物的研究日異月新，cetuximab (Erbix[®]) 可以針對該受體阻斷，抑制其過度表現而不讓下游的訊號活化導致腫瘤惡化，目前臺灣健保也已給付cetuximab用於轉移或復發頭頸癌合併化學藥物的治療。而在2016年美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准通過nivolumab (Opdivo[®]) 用於鉑金治療後的轉移復發型頭頸癌，此藥為一種免疫檢查點抑制劑 (immune check point inhibitors)，腫瘤細胞在與T細胞辨識時，會分泌PD-L1和PD-L2與T細胞上的受體結合，達到抑制T細胞的增生和細胞激素生成，使免疫系統遭到抑制。Nivolumab是一種IgG4 kappa免疫球蛋白，可與PD-1受體結合後阻斷腫瘤細胞的PD-L1和PD-L2干擾，並調節PD-1途徑的免疫抑制作用，因此nivolumab現在也成為頭頸癌病人的另一治療選擇。

2016年新英格蘭醫學期刊 (The New England Journal of Medicine, NEJM) 發表一篇隨機分派、開放性 (open-label) 的第三期臨床試驗 (Check-Mate 141)，納入361位18歲以上接受鉑金類化學藥物治療後的六個月內發生復發或轉移的頭頸癌病人，以2:1隨機分派至nivolumab組 (3 mg/kg，每2週一次) 及標準治療組 (每週methotrexate 40-60 mg/m²或每週docetaxel 30-40 mg/m²或cetuximab起始劑量400 mg/m²後，接著給予每週250 mg/m²)。研究結果顯示nivolumab組 (240人) 整體存活優於標準治療組 (121人; HR 0.70; 97.73% CI 0.51-0.96; $p=0.01$) 並延長整體存活期中位數2.4個月 (7.5個月; 95% CI 5.5-9.1 vs. 5.1個月; 95% CI 4.0-6.0)，且nivolumab組一年存活率相較標準治療組高出19% (36.0%; 95% CI 28.5-43.4 vs. 16.6%; 95% CI 8.6-26.8)，而治療相關的grade 3 or 4的不良反應事件減少22% (35.1% vs.

13.1%)。整體而言，nivolumab與先前治療復發或轉移的頭頸癌標準療法，其整體存活期與不良反應皆有顯著改善。

臺灣衛生福利部於2020年11月1日將nivolumab用於頭頸部鱗狀細胞癌之適應症納入健保，給付對象為先前已使用過platinum類化學治療失敗後疾病惡化復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌 (不含鼻咽癌) 之成年病人，且本類藥品與cetuximab僅能擇一使用，治療失敗時不可互換。建議劑量為3 mg/kg，每2週一次以連續靜脈輸注30分鐘，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。在不良反應方面，試驗中常見 ($\geq 10\%$) 副作用為疲倦、肌肉骨頭疼痛、咳嗽、呼吸困難和食慾減退，鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 增加、澱粉酶 (amylase) 增加、高血鈣、高血鉀、甲狀腺刺激素 (thyroid stimulating hormone) 增加。另常被通報的嚴重不良反應 ($\geq 2\%$) 為肺炎、呼吸困難、呼吸衰竭、呼吸道感染及敗血症。對於腎炎及腎功能不全者，如血清肌酸酐 >1.5 倍至最多6倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN)，應先暫停使用；如血清肌酸酐 >6 倍ULN，則應永久停用。肝功能異常者也須依AST或ALT之數值決定是否暫停使用或永久停用。目前尚無nivolumab用於懷孕婦女或哺乳相關風險資料，因此建議具生育能力的女性在治療期間及至最後一劑給藥後至少5個月採取有效避孕措施，治療期間不得哺乳。

Nivolumab能藉由阻斷PD-1與其配體PD-L1和PD-L2之間的交互作用達到抑制復發或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌的惡化，且與先前頭頸癌治療的藥物相比，在存活期與不良反應發生率都表現略勝一籌。美國國家綜合癌症網路 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 之治療準則已將nivolumab列於第二線治療，提供專業醫療人員新的治療選項。

參考資料：

1. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2020; 6:92.
2. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2016; 375:1856-67.

表、碘片用於核子事故時之建議劑量

年齡或族群	每日建議劑量 (按政府指示，依暴露風險調整使用天數)
成年人	130 mg
懷孕或哺乳	65-130 mg
青少年	
體重≥68公斤	130 mg
體重<68公斤	65 mg
3-12歲	65 mg
<3歲	32.5 mg

用藥新警訊

Medication Watch

2022年6月藥物安全警訊

許櫻寶、周千澧

表、美國FDA發布藥物安全警訊

日期	摘要	說明
6/1	因可能增加死亡風險，FDA撤回核准淋巴瘤治療用藥 umbralisib (Ukoniq®)。	Umbralisib (Ukoniq®) 屬PI3激酶抑制劑，藉由阻斷傳訊癌細胞繁殖的異常蛋白質行為，制止癌細胞擴散。美國FDA於2021年2月核准Ukoniq®用於治療復發性或曾接受至少一種特定類型治療無效的邊緣區淋巴瘤 (marginal zone lymphoma, MZL) 患者，也核准用於復發性或曾接受至少三項先前治療無效的濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 患者。針對UNITY-CLL臨床試驗最新結果持續呈現出使用 umbralisib 的病患可能增加死亡風險，美國FDA認為使用 umbralisib 治療的風險大於益處，根據上述結論，製造商TG Therapeutics宣布自願下架回收Ukoniq®。國內尚未取得藥品許可證。
6/30	美國FDA發布警訊，癌症治療用藥 duvelisib (Copiktra®) 可能增加死亡和嚴重副作用風險，應評估繼續使用此藥的風險與益處。	Duvelisib (Copiktra®) 屬PI3激酶抑制劑，藉由阻斷導致癌細胞倍增的信號，制止癌細胞擴散，美國FDA於2018年核准Copiktra®用於治療復發性或曾接受至少兩次治療但無效的慢性淋巴細胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 或小淋巴細胞淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma, SLL) 之成人患者。為評估 duvelisib 長期安全性，美國FDA要求廠商提交臨床試驗最後五年的存活情形報告，此項收納319名復發性或曾接受治療但無效的CLL或SLL患者之第三期隨機開放性臨床試驗 (DUO)，結果顯示 duvelisib 相較於單株抗體 ofatumumab，有可能增加死亡風險，且副作用導致的嚴重不良事件發生率、劑量調整和死亡率亦較高，嚴重不良事件包括感染、腹瀉、腸道和肺部發炎反應、皮膚反應和肝指數上升等。美國FDA將持續評估 duvelisib 安全性，並計畫後續召開公開會議討論臨床試驗結果及是否持續核准使用。美國FDA提醒醫療人員，若有其它可行治療方式，應考慮繼續使用 duvelisib 的風險與益處，針對可能增加死亡風險和較高嚴重副作用風險，為服用 duvelisib 患者提供諮詢意見。國內尚未取得藥品許可證。